

## A relação entre o HPV e o câncer de cabeça e pescoço

## The relationship between HPV and head and neck cancer

Alice Júlia Sousa Andrade<sup>1</sup>

Gabriela Laís Silva<sup>1</sup>

Fabiana Mariano de Amorim Sacramento<sup>1</sup>

Thamirys Ramos Xavier<sup>1</sup>

Alessandra Hermógenes Gomes Tobias<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O câncer de cabeça e pescoço é um termo utilizado para definir as neoplasias que ocorrem no trato aerodigestivo superior. O excesso de álcool e tabaco são fatores de risco para o aparecimento da doença. Contudo, tem-se observado que a relação do HPV com esta neoplasia vem aumentando consideravelmente. **Objetivo:** Desenvolver uma revisão de literatura sobre a relação do HPV com o câncer de cabeça e pescoço. **Metodologia:** Revisão de literatura que utilizou Pubmed, Lilacs, Scielo, Inca e Medline como base de dados para pesquisa. **Resultados:** O principal tipo de câncer de cabeça e pescoço associado à infecção pelo HPV é o carcinoma de células escamosas, sendo o HPV 16 o subtipo mais encontrado nas neoplasias de cabeça e pescoço. Os homens são mais acometidos pela doença do que as mulheres, muito devido ao estilo de vida e exposição a fatores de risco. Os tumores muitas vezes são silenciosos, não apresentando sinais em seu estágio inicial, podendo atrasar o diagnóstico, que se dá por meio da biópsia tumoral cirúrgica. Alguns estudos apontam para um aumento considerável de casos de câncer de orofaringe associado ao HPV ao longo dos últimos anos, citando aumento de mais de 200% entre os anos de 2000 e 2004. **Conclusão:** O número de casos de câncer de cabeça e pescoço associados à infecção pelo HPV tem aumentado consideravelmente. O entendimento do envolvimento do HPV no desenvolvimento dessa neoplasia permite uma abordagem estratégica no combate e na prevenção deste câncer, propiciando assim diagnóstico precoce e uso de estratégias de prevenção efetivas para os casos associados a essa infecção viral.

**Palavras-chave:** HPV, Câncer de Cabeça e Pescoço, Câncer de Orofaringe

---

<sup>1</sup> Discentes do curso de Biomedicina do Centro Universitário Una Barreiro.

<sup>2</sup> Biomédica, Professora Adjunta do Centro Universitário Una.

## ABSTRACT

**Introduction:** The head and neck cancer is a term used to define the neoplasias that occur in the upper aerodigestive tract. The excess of alcohol and tobacco are risk factors for the appearance of the disease. However, it has been observed that HPV's relationship with this neoplasia has increasing considerably. **Objective:** Literature review, showing the considerable increase in cases in recent years. **Methodology:** Literature review that used Pubmed, Lilacs, Scilo, Inca and Medline as a research database. **Result:** The main type of head and neck cancer associated with HPV infection is the scaly cell carcinoma, being HPV 16 the most found subtype in the head and neck neoplasias. Men are more accommodated by disease than women, much due to lifestyle and exposure to risk factors. The tumors are often silent, not presenting signs at its initial stage, may delay the diagnosis, which gives through the surgical tumoral biopsy. Some studies point to a considerable increase of oropharyngeal cancer cases associated with HPV over the last few years, quoting increase between the years of 2000 and 2004. **Conclusion:** The number of cases of head and neck cancer associated with HPV infection has increased considerably. The understanding of HPV involvement in development of this neoplasia allows a strategic approach in combat and prevention of this cancer, providing early diagnosis and use of effective preventive prevention for cases associated with this viral infection.

**Key words:** HPV, Head and Neck Cancer, Oropharyngeal Cancer

## INTRODUÇÃO

O câncer é apontado como a segunda principal causa de morte no mundo, configurando assim um dos principais problemas de saúde pública (Carvalho; Paes, 2019). Entre os vários tipos de câncer existentes, o câncer de cavidade oral e orofaringe está entre os seis tipos mais comuns no mundo, representando 80% dos carcinomas de cabeça e pescoço. No Brasil, o câncer da cavidade oral e laringe são os mais predominantes, sendo a América do Sul e a Central as regiões com maior incidência desse tipo de câncer (Inca, 2022).

O câncer de cabeça e pescoço se refere a cânceres do trato aerodigestivo que incluem seios paranasais, laringe, glândulas salivares, faringe, cavidade oral, língua e cavidade nasal. O tipo mais comum de câncer de cabeça e pescoço é o carcinoma espinocelular (CEC), que é caracterizado pela extensa invasão nos tecidos e metástases para outros órgãos, mesmo estando em seu estágio inicial (Safdari *et al.*, 2014).

O papilomavírus humano (HPV) está associado a 5% de todos os tipos de câncer no mundo, incluindo o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. A malignidade relacionada ao HPV sofreu um aumento principalmente no que se refere à infecção pelos HPVs de alto risco oncogênico, como o HPV 16 e o 18 (Economopoulou *et al.*, 2020).

Cerca de 200 tipos de HPV já foram identificados e classificados (Carvalho *et al.*, 2021). Várias pesquisas já demonstraram a presença do HPV no CEC de cabeça e pescoço, com a incidência variando entre 3,9 e 50%, sendo o HPV 16 o subtipo clínico de maior prevalência. Além disso, ele é considerado o tipo viral com maior potencial para o desenvolvimento do carcinoma oral de orofaringe devido a sua potencialidade no gene p53 (Morais *et al.*, 2017).

Diante do aumento dos casos de tumores malignos de cabeça e pescoço relacionados ao HPV nos últimos anos, faz-se necessário compreender melhor como esse vírus provoca tais lesões. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma revisão de literatura sobre a relação do HPV com o câncer de cabeça e pescoço.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo se trata de uma revisão da literatura. As bases de dados eletrônicas utilizadas para pesquisa foram: Pubmed, Lilacs, Scielo, Inca e Medline. Os descritores utilizados para a realização da busca pelos artigos foram: papilomavírus humano, câncer de cabeça e pescoço, e vírus HPV em câncer de orofaringe. Filtros de seleção, como ano, assunto, título, disponíveis nas plataformas foram aplicados viabilizando as buscas entre os anos de 2012 a 2023, a fim de afunilar o objetivo da pesquisa. As bases juntas somaram mais de mil artigos baseados nas palavras-chave e nos filtros aplicados. Entre esses artigos, foram excluídos artigos cujo título e/ou resumo não apresentava as palavras-chave, HPV em mucosas genitais, artigos que estavam fora dos padrões e limite de tempo, e artigos que se tratavam sobre o câncer no colo do útero associado ao HPV. No total, foram usados 27 artigos, incluindo artigos de revisão de literatura.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Epidemiologia do câncer de orofaringe associado ao HPV

Os estudos epidemiológicos são um componente complementar de apuração dos casos de câncer no mundo. Esses conhecimentos auxiliam e conduzem averiguações por parte da ciência e as precauções frente ao bem-estar da população (Silveira *et al.*, 2012).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que entre os anos de 2023 e 2025, o câncer de orofaringe chegará a 15.100 novos casos a cada ano no Brasil e, infelizmente, o câncer da cavidade oral ocupa a oitava posição como o câncer mais prevalente no país (INCA, 2022). O excesso de álcool e tabaco são fatores para o aparecimento da doença. Contudo, de acordo com vários estudos recentes, a relação do HPV com esta neoplasia vem aumentando consideravelmente (Ferris; Westra, 2023).

No que se refere ao carcinoma epidermóide de orofaringe, já se encontra bem-estabelecido na literatura o HPV como causa da patologia. Em diversos estudos o HPV 16 é o subtipo mais encontrado nas neoplasias de cabeça e pescoço, isso ocorre em razão do desequilíbrio do gene p53 durante a infecção pelo vírus (Morais *et al.*, 2017).

Contudo, o câncer de cabeça e pescoço é encontrado em diversos estudos na literatura como um dos cânceres mais prevalentes na população masculina. Isso é referente ao estilo de vida, frente a alguns costumes que salientam os fatores de risco da doença (Andrade *et al.*, 2015). O mau hábito é lesivo e predispõe ao acometimento da neoplasia, os principais fatores são o consumo excessivo de álcool, fumo e o HPV como fatores de risco mais associados (Santos *et al.*, 2023). O INCA descreve que o consumo de álcool e tabaco estão relacionados a cerca de 80% dos carcinomas (INCA, 2022).

A pesquisa realizada por Petito *et al.* (2017) contou com 82 casos de CCE da cavidade oral e orofaringe, em que 78% dos pacientes eram homens, 54,9% estavam abaixo dos 59 anos, 62,2% eram casados, sendo que os fatores de riscos apresentados eram tabagismo (78,0%) e etilismo (70,8%). No que tange à infecção

pelo HPV, 21 casos foram positivos, sendo 47,4% localizados na cavidade oral e 52,6% na orofaringe. Desses casos, 33,3% tinham HPV16 e 14,3% eram HPV18. É possível concluir que além do tabaco e o álcool o HPV apresenta-se como fator de risco no desenvolvimento das patologias da cavidade oral e orofaringe (Petito *et al.*, 2017). No Brasil, entre o ano de 2023 a 2025 pode haver 10.900 casos em homens e 4.200 em mulheres. Isso equivale a 10.30% no gênero masculino a cada 100 mil e 3.83% em mulheres a cada 100 mil (Inca, 2022).

Em uma pesquisa realizada nos Estados Unidos, constatou-se que o aumento dos casos de HPV positivo em cânceres de orofaringe aumentou de 16,3% durante 1984 a 1989 para 71,7% entre os anos de 2000 a 2004 (Maxwell *et al.*, 2015).

Em um estudo de longo prazo, os números são ainda mais surpreendentes. Podemos citar um aumento de 225% na prevalência de carcinoma espinocelular de orofaringe (CECO) HPV positivo nos Estados Unidos entre 1984 a 2004. Números semelhantes foram notificados na Austrália e na Nova Zelândia. Na Austrália, foi relatado um aumento de mais de três vezes na percentagem de CECO HPV positivo nas últimas duas décadas, de 20% para mais de 63% (Yakin *et al.*, 2018).

### **Caracterização do HPV**

A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) ocorre com frequência em todo o mundo, e sua transmissão se dá principalmente pelo contato sexual (Galvão *et al.*, 2022). O HPV apresenta mais de 200 subtipos virais catalogados, dos quais pelo menos 40 infectam a mucosa humana (Carvalho *et al.*, 2021).

De acordo com o Manual de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis, os vírus a seguir podem ser classificados como de baixo risco: HPVs dos tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81; e de alto risco os dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (Carvalho *et al.*, 2021). O HPV se instala na pele ou na mucosa e afeta indivíduos tanto do sexo masculino quanto do feminino (Coelho, 2021).

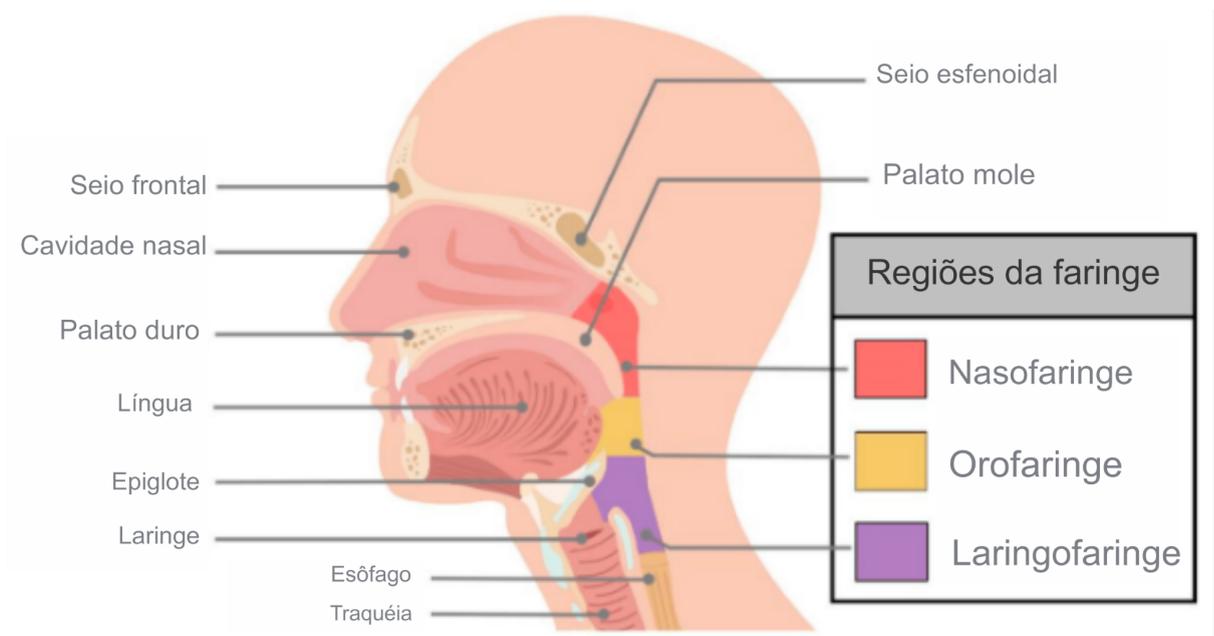
Conforme o processo de infecção ocorre, as proteínas E1 e E2 associam-se à região de controle das expressões (Região de Controle das Expressões – LCR) formando um complexo, modificando o DNA viral e iniciando a amplificação. As proteínas E4 e

E5 também participam do processo de replicação. E as proteínas E6 e E7 estimulam a progressão do ciclo celular, bloqueando as proteínas de supressão de tumores (Sá *et al.*, 2018).

O HPV começa a ser replicado no núcleo da célula. Inicialmente, o DNA viral surge na forma epissomal separado do material genético da célula hospedeira, porém o genoma viral pode se integrar ao DNA desta. Para que ocorra essa integração, o DNA epissomal do vírus é quebrado por meio da perda de função das proteínas E1 e E2 e da desregulação das proteínas E6 e E7, podendo acarretar um processo neoplásico (Silva *et al.*, 2018).

### Caracterização do câncer de cabeça e pescoço

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é um termo utilizado para definir as neoplasias que ocorrem no trato aerodigestivo superior, que incluem as seguintes regiões: seios paranasais, laringe, glândulas salivares, faringe, cavidade oral, língua e cavidade nasal (Figura 1). Os fatores de risco genético, assim como o tabagismo e o alcoolismo contribuem para sua etiologia (Silva *et al.*, 2020).



**Figura 1.** Limites anatômicos e localização da orofaringe. Fonte: QU *et al.*, 2020. Adaptado.

O tabagismo associado ao uso excessivo de bebidas alcoólicas aumenta em uma escala exponencial a chance de desenvolver diferentes tipos de câncer de cabeça e pescoço, podendo aumentar esse risco em até 20 vezes. O risco é diretamente proporcional à quantidade de álcool consumida. Além disso, esse risco é ainda maior para aquelas pessoas que bebem e fumam simultaneamente. Ou seja, quanto maior o consumo, maior a chance de essas substâncias cancerígenas se acumularem e se unirem a moléculas de DNA, que é o processo inicial do câncer (Silva *et al.*, 2020).

O tabaco possui mais de 4.700 substâncias tóxicas em sua composição, sendo mais de 60 substâncias cancerígenas. A fumaça do cigarro é inalada para os pulmões, espalhando-se pelo organismo. Mesmo não tragando, essas substâncias chegam ao cérebro e à corrente sanguínea. O contato da fumaça com as estruturas aerodigestivas é muito presente e direto (boca, língua, cavidade nasal, faringe, laringe), o que provoca a alteração das células saudáveis, podendo resultar no desenvolvimento de câncer nessas regiões. Já o álcool pode provocar o aparecimento do câncer por diferentes mecanismos que podem danificar diretamente o DNA das células e dos genes, facilitar a penetração de substâncias cancerígenas ambientais nas células, alterar o metabolismo hormonal, provocar má nutrição que torne os tecidos humanos mais sensíveis aos efeitos do álcool, entre outras possibilidades menos frequentes (INCA, 2021).

Entre os diversos cânceres de cabeça e pescoço, encontra-se o carcinoma espinocelular de orofaringe, que corresponde a 90% dos casos associados à neoplasia de cabeça e pescoço. Esse câncer representa a segunda causa mais comum de óbito no mundo segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). O HPV é considerado fator de risco em 25% dos casos dessa patologia. A infecção provocada pelo HPV 16 é um fator de risco, principalmente para o carcinoma espinocelular de orofaringe. (Galbiatti *et al.*, 2013)

Os tumores de cabeça e pescoço são conhecidos por serem silenciosos, por não apresentarem sinais em seu estágio inicial. Esses cânceres reduzem a qualidade de

vida do paciente, e podem prejudicar a saúde mental deles, sendo assim, é de fundamental importância o acompanhamento dos sinais e sintomas, independentemente da localização da neoplasia ou do tratamento realizado (Mota *et al.*, 2021).

De acordo com um estudo realizado por Pedrosa *et al.* (2019), que tinha como objetivo avaliar a intensidade dos sintomas, frequência e os incômodos mais frequentes em pacientes diagnosticados com CCP, alguns sintomas foram prevalentes. Foi avaliado os sintomas em pacientes adultos, internados em um setor para tratamento de CCP em um hospital ou acompanhados em um laboratório, totalizando 77 pacientes. Os indivíduos apresentaram os seguintes sintomas: boca seca (62,5%), tristeza (60%), preocupações (53,75%), nervosismo (48,75%) e tosse (46,25 %). Os sintomas menos prevalentes foram problemas com atividade / desejo sexual (3,75 %), alterações na pele (3,8%), problemas para urinar (6,25%), coceira (7,5%) e inchaço nos braços ou nas pernas (8,75%). De acordo com os estudos, alguns pacientes não apresentaram sintomas.

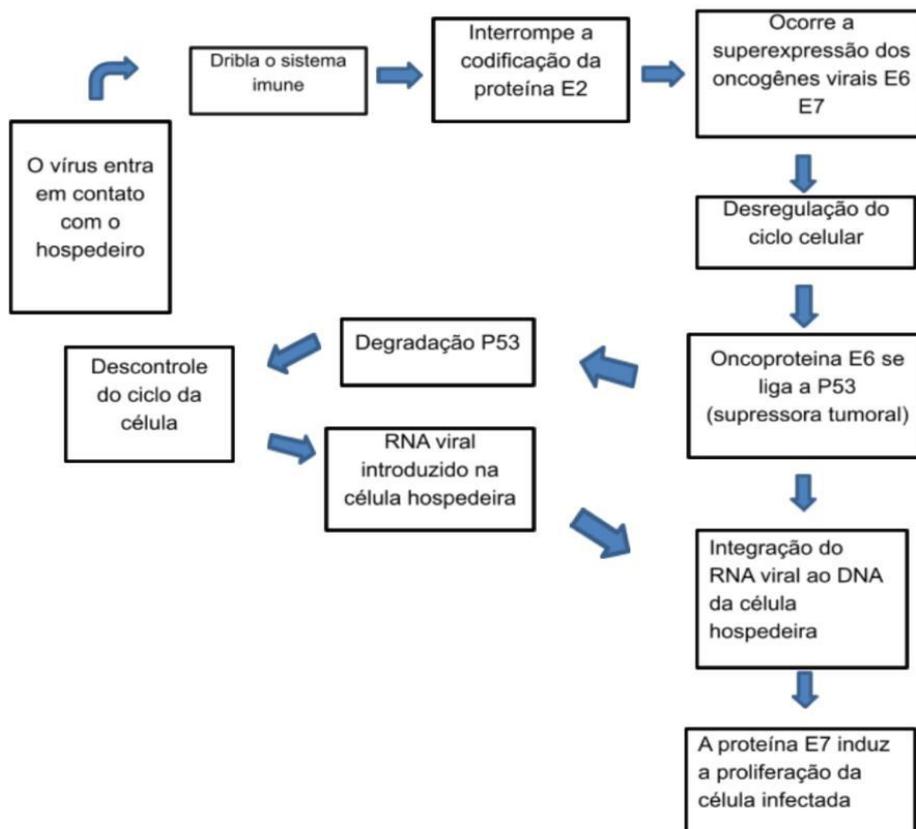
### **Carcinogênese do câncer de cabeça e pescoço associado ao HPV**

Os casos de câncer de orofaringe aumentam a cada dia. O alcoolismo e o tabagismo continuam sendo dois dos maiores fatores de risco para a doença, porém, as campanhas contra a utilização do tabaco e do álcool vêm fazendo efeito nos últimos anos, levando aos estudos que indicaram a frequente relação do vírus HPV com esse tipo de câncer (Petito *et al.*, 2017).

A hipótese dessa relação vem sendo apoiada pelos estudos que apontam a integração do HPV no genoma do hospedeiro, assim como a transcrição do RNAm viral, a tradução de oncoproteínas virais, interrompendo assim a supressão de um tumor. Ou seja, o vírus se integra às células do hospedeiro, ficando invisível ao sistema imune. A infecção ocorre nas células das camadas basais do epitélio escamoso, onde o vírus começa sua replicação. O vírus HPV é capaz de escapar do sistema imune devido aos genes presentes no seu ciclo de vida. Possui fatores de replicação E1 e E2 e as oncoproteínas E5, E6 e E7, que desregulam o ciclo de

vida normal das células do hospedeiro por se ligarem facilmente à p53 e à proteína do retinoblastoma (pRb) (Ferris; Westra, 2023).

A codificação da proteína E2 é interrompida pelo gene presente no HPV, ocorre então uma superexpressão dos oncogenes virais E6 e E7, pela falta da proteína E2. E assim ocorre a desregulação do ciclo celular, já que a oncoproteína E6 liga-se à proteína supressora de tumor p53 e sinaliza a degradação celular da p53. Já a proteína E7 induz a proliferação celular, pela capacidade de se ligar e imitar a fosforilação da proteína supressora de tumor retinoblastoma (pRb), levando ao descontrole do ciclo celular. Apesar da grande semelhança entre a infecção pelo HPV nas células cervicais e nas células da orofaringe, esses estudos mostram que a integração do genoma do HPV e a expressão do RNAm E6 / E7 em cânceres de cabeça e pescoço podem ser mais complexas (Aldalwg; Brestovac, 2017).



**Figura 2.** Carcinogênese do câncer de cabeça e pescoço associado ao HPV. Fonte: Aldalwg; Brestovac, 2017.

O epitélio reticular que reveste as criptas tonsilares é o alvo principal do câncer de orofaringe causado pelo HPV. A superfície tonsilar pode ser tomada depois que os carcinomas transbordam das criptas tonsilares (Ferris; Westra, 2023).

Não há a formação de displasia escamosa, o que dificulta a caracterização inicial dos tumores. Não ocorrendo uma produção excessiva de tecido conjuntivo junto ao tumor, aparecem então pequenos ninhos tumorais rodeados por células linfóides. Pode ocorrer uma queratinização, mas essa característica não deve servir sozinha para diferenciar um câncer causado pelo HPV do não causado pelo HPV, pois essa queratinização pode ocorrer também em outros tipos de carcinomas. Essa diferenciação só pode ser feita através de exames específicos. A degeneração cística é muito comum nas metástases linfonodais, o que pode dificultar o diagnóstico, pois a amostra pode estar muito degenerada, o que consiste em macrófagos e detritos necróticos (Ferris; Westra, 2023).

### **Diagnóstico e prevenção no câncer de cabeça e pescoço**

As infecções por HPV são assintomáticas e, em sua grande maioria, de caráter momentâneo, ou seja, retrocede espontaneamente. Mesmo a célula sendo infectada pelo vírus, a infecção pode permanecer latente, isto é, não manifesta lesões.

A intensidade dos sintomas vai depender do subtipo de HPV e do local da infecção. Estima-se que cerca de 5% das pessoas infectadas pelo papilomavírus desenvolverá alguma forma de manifestação (INCA, 2022).

A identificação das lesões causadas pelo HPV pode ser feita por inúmeros métodos. Entre as técnicas usuais, encontramos a reação da cadeia polimerase (PCR), que apresenta alta sensibilidade e especificidade na detecção viral (PCR convencional) e permite quantificar o vírus pela emissão de fluorescência de acordo com a amplificação do DNA viral (PCR em tempo real), captura híbrida, técnica que possibilita a classificação do HPV em baixo ou alto risco e a imuno-histoquímica (Rodrigues, 2018).

Entre as técnicas mencionadas, a captura híbrida é classificada como padrão ouro para o diagnóstico do HPV, uma vez que permite a identificação de 13 subtipos de

alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) e 5 de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44). Utilizando sondas de RNA inteiro específicas contra os tipos de HPV considerados de alto risco, o teste tem como base a hibridização de DNA, ligando uma das fitas do DNA à fita de RNA-HPV da sonda (Nogueira; Reis, 2022).

Devido ao fato de em seu estágio inicial não apresentar lesão precursora, quando diagnosticado, já está em estágio avançado. Nesse caso, se o período entre a consulta inicial e o tratamento for extenso, pode haver progressão tumoral (Felippu *et al.*, 2016). Uma das estratégias usadas para o pré-diagnóstico inicial, para detecção de lesões precoces cancerígenas é o exame físico da boca, que pode ser realizado por dentistas e profissionais da saúde, viabilizando o diagnóstico da doença em seu estágio inicial e possibilitando um melhor prognóstico (INCA, 2022).

O diagnóstico decisivo do carcinoma invasivo se dá por meio da biópsia tumoral cirúrgica, que, no caso, representa o método mais confiável para diagnóstico, uma vez que fornece a arquitetura do tecido. Em casos que haja ausência de um tumor primário visível sugere-se punção aspirativa por agulha fina. Dado o diagnóstico final torna-se necessário realizar tomografia computadorizada (TC) com contraste intravenoso, para avaliar o envolvimento de tecidos, ossos e mucosa. Caso este método não revele o envolvimento profundo de nervos, músculos e tecidos moles, faz-se necessário realizar uma ressonância nuclear magnética (Campana; Goiato, 2013).

Como forma de prevenção, no Brasil existem dois tipos de vacinas, sendo elas a vacina quadrivalente e a nonavalente contra o papilomavírus humano (HPV). Existe diferença entre a vacina nonavalente e a quadrivalente, sendo que a vacina nonavalente está disponível apenas na rede privada, já na rede pública, pelo SUS, está disponível a vacina quadrivalente. A vacina quadrivalente apresenta proteção contra quatro subtipos do HPV (6, 11, 16 e 18), sendo o subtipo 16 ligado ao câncer de cabeça e pescoço. Já a vacina nonavalente protege contra os mesmos subtipos da quadrivalente e mais 5 outros diferentes tipos de HPVs de alto risco oncogênico (Economopoulou *et al.*, 2020).

Levando em consideração que as vacinas têm maior eficácia quando aplicada antes do primeiro contato sexual, no Brasil o sistema de vacina contra o HPV passa por

um esquema de aplicação e não está disponível para todas as faixas etárias. No SUS, está disponível para meninos e meninas de 9 a 14 anos, e para homens e mulheres de 9 a 45 anos transplantados, pacientes oncológicos, com HIV, aids e vítimas de abuso sexual. No setor privado, a vacina HPV nonavalente está disponível para mulheres de 9 a 45 anos e homens de 9 a 26 anos, independentemente de ser ou não imunodeprimido. Na prevenção pelo HPV e suas complicações, a vacina é segura e eficaz, com redução da ocorrência de lesões benignas e malignas (INCA, 2022).

## CONCLUSÃO

Concluiu-se por meio deste estudo que tem ocorrido aumento do número de casos de câncer de cabeça e pescoço associados à infecção pelo HPV, sendo observada maior incidência no sexo masculino. Observamos também que a prevalência desse tipo de câncer vem aumentando no Brasil.

Por muito tempo, o CCP foi associado basicamente ao tabagismo e ao álcool. Contudo, com os resultados deste trabalho, fica notório que a infecção pelo HPV tem se mostrado um importante fator de risco para o desenvolvimento desta doença.

O entendimento do envolvimento do HPV no desenvolvimento dessa neoplasia permite uma abordagem estratégica no combate e na prevenção deste câncer, propiciando assim diagnóstico precoce e uso de estratégias de prevenção efetivas para os casos associados a essa infecção viral.

## REFERÊNCIAS

ALDALWG, Marwah Abbas Hassan; BRESTOVAC, Brian. Human Papillomavirus Associated Cancers of the Head and Neck: An Australian Perspective. **Head and Neck Pathology**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0780-7>. Acesso em: 16 nov. 2023.

ANDRADE Jarielle Oliveira Mascarenhas; SANTOS, Carlos Antonio de Souza Teles; OLIVEIRA, Márcio Campos. Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de

caso-controle em uma população do nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. 2015;18(4):894-905. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500040017>. Acesso em: 16 nov. 2023.

CAMPANA, Igor Gusmão; GOIATO, Marcelo Coelho. Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 34, n. 1, p. 20-31, 2013. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bbo-41675>. Acesso em: 16 nov. 2023.

CARVALHO, João Batista; PAES, Neir Antunes. Taxas de mortalidade por câncer corrigidas para os idosos dos estados do Nordeste brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva** [Internet]. 2019Oct;24(10):3857-66. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.03612018>. Acesso em: 16 nov. 2023.

CARVALHO, Newton Sérgio de; VAL, Isabel Cristina do; BAZZO, Maria Luiza; SILVEIRA, Mariângela Freitas da. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 30, n. esp1, e2020790, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-4974202100014.esp1>. Acesso em: 16 nov. 2023.

COELHO, Anastacia Lins Linhares Peixoto Bassani. **Visão assistencial das pacientes com câncer de colo uterino tratadas na unidade de alta complexidade em oncologia (UNACON) de Araguaína – TO, no período de 2000 a 2015**. 2021. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear – Aplicações). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021. Disponível em: <http://repositorio.ipen.br/handle/123456789/32714>. Acesso em: 16 nov. 2023.

ECONOMOPOULOU, Panagiota; KOTSANTIS, Ioannis; PSYRRI, Amanda. Special Issue about Head and Neck Cancers: HPV positive cancers. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 9, p. 3388, 11 maio 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3388>. Acesso em: 16 nov. 2023.

FELIPPU, André Wady; FREIRE, Eduardo Cesar; SILVA, Ricardo de Arruda; GUIMARÃES, André Vicente; DEDIVITIS, Rogério Aparecido. Impact of delay in the diagnosis and treatment of head and neck cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2016 Mar-Apr;82(2):140-3. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.10.009. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26631328; PMCID: PMC9449064. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.10.009>. Acesso em: 16 nov. 2023.

FERRIS, Robert L.; WESTRA, William. Carcinoma de Orofaringe com foco Especial no Carcinoma de Células Escamosas Relacionadas ao HPV. **Revisão Anual de Patologia: Mecanismos de Doença**. v. 18:515-535 (publicado em jan. 2023). Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-041424>. Acesso em: 16 nov. 2023.

GALBIATTI, Ana Livia Silva; PADOVANI-JUNIOR, João Armando; MANÍGLIA, José Victor; RODRIGUES, Cléa Dometilde Soares; PAVARINO, Érica Cristina, GOLONI-BERTOLLO, Eny Maria. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento, 2013. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 79(2), 239-247. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130041>. Acesso em: 16 nov. 2023.

GALVÃO, Mariana Portela Soares Pires; ARAÚJO, Telma Maria Evangelista de; ROCHA, Silvana Santiago da. Conhecimentos, atitudes e práticas de adolescentes em relação ao papilomavírus humano, 2022. **Revista De Saúde Pública**, 56, 12. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003639>. Acesso em: 16 nov. 2023.

INCA, **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/hpv>. Acesso em: 10 nov. 2023.

MAXWELL, Jessica H.; GRANDIS, Jennifer R.; FERRIS Robert L. HPV-Associated Head and Neck Cancer: Unique Features of Epidemiology and Clinical Management. **Annu Rev Med**, 2016;67:91-101, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5242186/#R7>. Acesso em: 20 nov. 2023.

MORAIS, Everton Freitas de; TINÔCO, Joao Maria de Lima; ALMEIDA, Gustavo Evaristo de; NEVES, Joyce Uanessa das; ARAÚJO, José Endrigo Tinôco. Avaliação do efeito carcinogênico do papilomavírus humano em cavidade oral e orofaringe: uma revisão sistemática. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2017; 28: e-1935. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/2359>. Acesso em: 16 nov. 2023.

MOTA, Lennara Pereira; CARVALHO, Millena Raimunda Martins de Almeida; NETO, Amadeu Luis de Carvalho; FERREIRA, Francis Aiala de Araújo; POTY, Josefa Angélica Cerqueira, POMPEU, José Guilherme Férrer; ROCHA, Marcela Maria Lopes; FÉ, Rodrigo Campelo de Moura; SILVA, Luiz Eduardo Batista da; NETO, Edmilson Alves de Carvalho, SILVA, Francisca Mikaelly de Sousa; OLIVEIRA, Carla Patrícia de Carvalho; RABELO, Mirian Nascimento; MARQUES, Lillian Lettiere Bezerra Lemos; OLIVEIRA; Maria Grazielly de Sousa; CRUZ, Iracely de Vasconcelos. Research, Society and Development, v. 10, n. 5, e55810515113, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15113>. Acesso em: 16 nov. 2023.

NOGUEIRA, Isabelly; REIS, Euler. A Utilização das Técnicas Moleculares no Diagnóstico do Papiloma Vírus Humano (HPV). **Repositório Universitário da Ânima (RUNA)**, 2022. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/26889/1/A%20UTILIZA%C3%87%C3%83O%20DAS%20T%C3%89CNICAS%20MOLECULARES%20NO%2>

ODIAGN%C3%93STICO%20DO%20PAPILOMA%20VIRUS%20HUMANO%20%28HPV%29.pdf. Acesso em: 06 dez. 2023.

RODRIGUES, Alcir Humberto. **A relação HPV e Câncer de Cabeça e Pescoço**, 2018. Disponível em: <https://www.cropr.org.br/uploads/revista/2018-12-cro-news-hpv-e-cancer.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2023.

SÁ, Fábيا Maria Pereira; COSTA, Leôncio Torres; SILVA JÚNIOR, Nelson Pereira. Perfil epidemiológico da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil entre 2000 e 2015. **Revista Olhar Científico**, v. 1, p. 617, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unifaema.edu.br/jspui/bitstream/123456789/2657/1/PERFIL%20EPIDEMIOL%C3%93GICO%20DA%20MORTALIDADE%20POR%20C%C3%82NCER%20DO%20COLO%20DO%20%20C3%9ATERO%20NO%20BRASIL%20ENTRE%202000%20E%202015.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2023.

SAFDARI, Yaghoub; KHALIL, Masoumeh; FARAJNIA, Safar; ASGHARZADEH, Mohammad; YAZDANI, Yaghoub; SADEGHI, Mahnaz. Recent advances in head and neck squamous cell carcinoma: a review. **Clinical Biochemistry**, n. 47, p. 1195-1202, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.05.066>. Acesso em: 16 nov. 2023.

SANTOS, Lucas Renan Alves dos; SILVA, Marcia Janeide da; SILVA, Sandy Sterfany Pereira da; ALVES, José Victor Leal; SANTANA, Breno Washington Joaquim de; MENDES, Amanda Caroline Oliveira Henriques; MORAIS, Diego Chaves Rezende; FARIA, Danielle Lago Bruno de; MOTA, Cláudia Cristina Brainer de Oliveira. Perfil Epidemiológico e Aspectos Clinicopatológicos dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro de Radioterapia do Agreste Pernambucano. **Revista Brasileira de Cancerologia** [Internet]. 31 out. 2023 [citado 1º nov. 2023];69(4):e-094365. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/4365>. Acesso em: 16 nov. 2023.

SILVA, Fernanda Alessandra; ROUSSENQ Suellen Cristina; TAVARES Michelle Gonçalves de Souza, SOUZA Cristiana Pezzi Franco de; MOZZINI Caroline Barreto; BENETTI Magnus; DIAS Mirella. Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2020; 66 (1): e-08455. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/455>. Acesso em: 16 nov. 2023.

SILVA, Ruan Carlos Gomes da; SILVA, Amanda Cristina de Oliveira; PERES, Adrya Lúcia; OLIVEIRA, Sibebe Ribeiro de. Profile of women with cervical cancer attended for treatment in oncology center. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 18, p. 695, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-93042018000400002>. Acesso em: 16 nov. 2023.

SILVEIRA, Augusta; GONÇALVE, Joaquim; SEQUEIRA, Teresa; RIBEIRO, Cláudia; LOPES, Carlos; MONTEIRO, Eurico; PIMENTEL, Francisco Luís. Oncologia de cabeça e pescoço: enquadramento epidemiológico e clínico na avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000100004>. Acesso em: 16 nov. 2023.

PEDROSA, Thais Martins; MARTINS, Thalyta Cássia de Freitas; SOUZA, Ana Lucia Lira Pessoa de; SILVA, Daniela Guimarães Ferreira; MOURA, Silmara Fernandes; MUZI, Camila Drumond; GUIMARÃES, Raphael Mendonça. Avaliação clínica dos sintomas de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Avances en Enfermería**, [2019]; 37(2):158-168. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/8514>. Acesso em: 16 nov. 2023.

PETITO, Guilherme; CARNEIRO, Megamar Aparecida dos Santos; SANTOS, Sílvia Helena de Rabello; SILVA, Antonio Marcio Teodoro Cordeiro; ALENCAR, Rita de Cassia; GONTIJO, Antonio Paulo; SADDI, Vera Aparecida. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2017;83:38-44. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.01.004>. Acesso em: 16 nov. 2023.

QU, Xinyu; LI, Jing Woei; CHAN, Jason; MEEHAN, Katie. Vesículas extracelulares no câncer de cabeça e pescoço: uma nova tendência potencial em diagnóstico, prognóstico e tratamento. **Internacional J. Mol. Ciência**. 2020 , 21 (21), 8260. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21218260>. Acesso em: 20 nov. 2023.

YAKIN, M.; SEO, B.; HUSSAINI, H.; RICH, A.; HUNTER, K. (2018) Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. **Australian Dental Journal**, 0, 1-8, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/adj.12652>. Acesso em: 18 nov. 2023.