



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**



**URI RAMOS FIRMO**

**Infecção pelo Papiloma Vírus Humano em  
indivíduos portadores de neoplasia de cavidade oral  
e orofaringe atendidos por hospital terciário em  
Salvador – Bahia**

Salvador

2022

**URI RAMOS FIRMO**

**Infecção pelo Papiloma Vírus Humano em indivíduos portadores de neoplasia de cavidade oral e orofaringe atendidos por hospital terciário em Salvador – Bahia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dr<sup>a</sup>. Joice Neves Reis Pedreira

Co-orientadora: Profa. Dr<sup>a</sup>. Junia Raquel Dutra  
Ferreira

Salvador

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA



## TERMO DE APROVAÇÃO

### Uri Ramos Firmo

#### **“Infecção pelo Papiloma Vírus Humano em indivíduos portadores de neoplasia de cavidade oral e orofaringe atendidos por hospital terciário em Salvador - Bahia”**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia (nível Mestrado Acadêmico) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Farmácia.

Aprovada em 16 de maio de 2022.

#### BANCA EXAMINADORA

---

Dra. Joice Neves Reis Pedreira  
Universidade Federal da Bahia  
Orientadora

---

Dra. Cynara Gomes Barbosa  
Universidade Federal da Bahia

---

Dr. Marcus Antônio de Mello Borba  
Universidade Federal da Bahia



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
SISTEMA INTEGRADO DE PATRIMÔNIO,  
ADMINISTRAÇÃO E CONTRATOS

FOLHA DE ASSINATURAS

*Emitido em 29/06/2022*

**DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS No 7784/2022 - PPGFAR (12.01.29.03)**

**(No do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)**

*(Assinado eletronicamente em 04/07/2022 10:05)*

CYNARA GOMES BARBOSA  
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR  
DACT/FFAR (12.01.29.08)  
Matricula: 2466232

*(Assinado eletronicamente em 30/06/2022 11:50)*

JOICE NEVES REIS PEDREIRA  
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR  
DACT/FFAR (12.01.29.08)  
Matricula: 1187203

*(Assinado eletronicamente em 11/07/2022 17:45)*

MARCUS ANTONIO DE MELLO BORBA  
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR  
DCEEC/FAMEB (12.01.21.03)  
Matricula: 2691200

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufba.br/public/documentos/>  
informando seu número: **7784**, ano: **2022**, tipo: **DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS**, data de  
emissão: **29/06/2022** e o código de verificação: **14d262e82e**

Firmo, Uri Ramos.

Infecção pelo Papiloma Vírus Humano em indivíduos portadores de neoplasia de cavidade oral e orofaringe atendidos por hospital terciário em Salvador-Bahia / Uri Ramos Firmo. – 2022.

64 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Joice Neves Reis Pedreira.

Coorientadora: Profa. Dra. Junia Raquel Dutra Ferreira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador, 2022.

1. Papilomavírus. 2. Doenças por papilomavírus. 3. Câncer. 4. Boca - Câncer. 5. Faringe - Câncer. I. Pedreira, Joice Neves Reis. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD - 616.99431

CDU - 616-006.6

*“... Nós só podemos ver um pouco do futuro, mas o suficiente para saber que há muito a fazer...”*

*Alan Turing*

APOIO FINANCEIRO – O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

**Introdução:** Atualmente, o câncer é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, sendo que o carcinoma de orofaringe e cavidade oral representam cerca de 2% a 4% de todos os casos, contabilizando o quinto tipo de câncer mais comum em homens, no Brasil. Classicamente, associado à hábitos de vida como tabagismo e etilismo, em indivíduos de idade mais avançada, o surgimento destes cânceres em indivíduos mais jovens, sem tais hábitos de vida, vem sendo associado à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Este vírus de ampla distribuição global e altamente prevalente pode ter um papel importante na carcinogênese dos cânceres de cavidade oral e orofaringe, na nossa população, porém não existe dados na literatura que estimem a real gravidade da infecção nestes pacientes. **Objetivo:** Investigar a infecção por HPV nos pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral e orofaringe atendidos em hospital terciário especializado no tratamento de câncer da cidade de Salvador, Bahia, no período de 2017-2021. **Método:** Estudo retrospectivo, observacional descritivo, tendo como critérios de inclusão pessoas residentes no estado da Bahia que foram encaminhadas para diagnóstico, estadiamento e/ou tratamento de carcinoma de orofaringe ou cavidade oral no Hospital Aristides Maltez (HAM) - Hospital terciário especializado no tratamento de câncer, maiores de 18 anos, localizado em Salvador-BA, no período de 2017 a 2021. Foi realizada a pesquisa da proteína p16, marcador indireto da infecção pelo HPV, nas lesões suspeitas e com diagnóstico de câncer de cavidade oral e orofaringe. **Resultados:** Entre os 39 indivíduos que integraram o estudo, 25,6% (10) foram considerados HPV positivos devido à positividade de p16. Os pacientes HPV positivos tiveram idade mais avançada ( $63,0 \pm 10$ ) quando comparados aos HPV negativos ( $55,4 \pm 11$ ) ( $p=0,03$ , Mann Whitney). Foi encontrada uma associação significativa entre o estadiamento do câncer e a idade nos pacientes HPV negativos, mostrando que pacientes idosos estão associados à tumores de estadiamento mais avançado ( $r= 0,397$ ;  $p= 0,04$ , Spearman). Em relação à associação de etilismo e tabagismo, verificou-se que 90,5% (19 indivíduos) daqueles que bebem e fumam, concomitantemente, apresentam estadiamento mais avançado do tumor ( $p=0,03$ ; Teste exato de Fisher). Na análise multivariada, não houve associação, de forma independente, dos fatores tabagismo, etilismo, idade e diagnóstico em pacientes HPV positivos. **Conclusão:** A maioria dos casos de câncer de cavidade oral e orofaringe, na nossa população, não está associada ao HPV e é diagnosticada em indivíduos com idade mais avançada. Já em pacientes HPV positivos, o perfil de idade é mais jovem. Os hábitos de tabagismo e etilismo, em concomitância, estão associados aos tumores de graus mais avançados. Políticas públicas de prevenção desse tipo de câncer e melhoria no acesso ao atendimento/diagnóstico são importantes para detecção da lesão de forma precoce e devido tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** HPV; Câncer; Cavidade oral; Orofaringe; p16.



## ABSTRACT

**Introduction:** Cancer is one of the main causes of morbidity and mortality in the world, with carcinoma of the oropharynx and oral cavity representing about 2% to 4% of all cases, accounting for the fifth most common type of cancer in men in Brazil. Classically associated with lifestyle habits such as smoking and alcohol consumption, at an older age, the appearance of these cancers in younger individuals without such habits has been associated with Human Papillomavirus (HPV) infection. This virus with a wide global distribution and high prevalence may play an important role in the carcinogenesis of cancers of the oral cavity and oropharynx in our population, but there is no data in the literature that estimate the real importance of formal information on patients. **Objective:** To investigate HPV infection in patients diagnosed with cancer of the oral cavity and oropharynx treated at a tertiary hospital specialized in cancer treatment in the city of Salvador, Bahia, in the period 2017-2021. **Method:** A retrospective, descriptive observational study, with inclusion criteria of people residing in the state of Bahia who were referred for diagnosis, staging and/or treatment of oropharyngeal or oral cavity carcinoma at Hospital Aristides Maltez (HAM) - Tertiary Hospital specialized in treatment of cancer, over 18 years old, located in Salvador-BA, from 2017 to 2021. A search for p16 protein by immunohistochemistry, an indirect marker of HPV infection, was performed in lesions suspected and diagnosed with oral cavity and oropharyngeal cancer. **Results:** Among the 39 individuals who participated in the study, 25.6% (10) were considered HPV positive due to p16 positivity. HPV negative patients had a mean age of 63.0 years, while HPV positive patients had a mean age of 55.4 ( $p=0.03$ , Mann Whitney). A significant association was found between cancer staging and age in HPV negative patients, showing that elderly patients are associated with more advanced stage tumors ( $r= 0.397$ ;  $p= 0.04$ , Spearman). Regarding the association of alcoholism and smoking, it was found that 90.5% (19 individuals) of those who drink and smoke at the same time have more advanced tumor staging ( $p=0.03$ ; Fisher's exact test). **Discussion:** Our study showed that the study population mostly have HPV negative oral cavity and oropharynx tumors (74.35%), with HPV positive tumors accounting for 25.65%, being these more common in younger individuals. Smoking and drinking habits, concomitantly, are associated with more advanced grades of tumors. **Conclusion:** Most cases of oral cavity and oropharyngeal cancer in our population are not associated with HPV. Its prevalence is similar to that of developed countries about 20 years ago, enabling the development of public policies to prevent HPV infection.

**KEYWORDS:** HPV; Cancer; Oral Cavity; Oropharynx; p16.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Corte sagital da face humana, com exposição da cavidade oral e suas estruturas

Figura 2 – Cavidade oral em abertura e suas estruturas

Figura 3 – Cavidade oral e faringe em corte sagital

Figura 4 – Orofaringe e seus subsítios

Figura 5 – Genoma do HPV-16

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Subtipos do HPV e Risco de Malignidade

Tabela 2 – Graduação T da classificação do TNM para tumores de orofaringe HPV negativo

Tabela 3 – Graduação N da classificação do TNM para tumores de orofaringe HPV negativo

Tabela 4 – Graduação T da classificação do TNM para tumores de orofaringe HPV positivo

Tabela 5 – Graduação N da classificação do TNM para tumores de orofaringe HPV positivo

Tabela 6. Variáveis sociodemográficas de pacientes com carcinoma de boca/orofaringe, atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de 2017 a 2021, de acordo com a presença de HPV, verificada através da expressão de p16

Tabela 7 - Variáveis clínica dos pacientes com carcinoma de boca/orofaringe, atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de 2017 a 2021, de acordo com a presença de HPV, verificada através da expressão de p16

Tabela 8 - Consumo de tabaco e álcool reportado pelos pacientes com carcinoma de boca/orofaringe, atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de 2017 a 2021, e sua relação com estadiamento tumoral

Tabela 9 - Análise multivariada dos pacientes HPV + em relação aos fatores tabagismo, etilismo, idade e sítio de diagnóstico

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1 - Distribuição da idade entre os portadores de carcinoma de orofaringe, atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de 2017 a 2021, de acordo com a presença de HPV, verificada através da expressão de p16

Gráfico 2 – Correlação entre estadiamento do tumor e idade para pacientes HPV negativos portadores de carcinoma de orofaringe atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de 2017 a 2021, e sua relação com estadiamento tumoral

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>a.C.</b>	Antes de Cristo
<b>ACS</b>	American Cancer Society
<b>CAP</b>	Colégio Americano de Patologistas
<b>CEC</b>	Carcinoma escamocelular
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>HAM</b>	Hospital Aristides Maltez
<b>HNSCC</b>	Carcinoma Epidermóide de Cabeça e Pescoço
<b>HPV</b>	Papiloma Vírus Humano
<b>IARC</b>	International Agency Research for Cancer
<b>ICTV</b>	Comitê Internacional para a Taxonomia de Vírus
<b>IHQ</b>	Imunohistoquímica
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>NCI</b>	Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos
<b>Nm</b>	Nanômetro
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da Polimerase
<b>PV</b>	Papiloma Vírus
<b>TNM</b>	Tumor/ Linfonodo / Metástase

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 ANATOMIA E HISTOLOGIA DA OROFARINGE E CAVIDADE ORAL	
2.2 CAVIDADE ORAL	
2.3 FARINGE	
2.4 HISTOLOGIA DA CAVIDADE ORAL E OROFARINGE	
2.5 CÂNCER DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE	
2.6 O HPV COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE	
2.7 PAILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)	
2.8 SINAIS E SINTOMAS DO CÂNCER DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE	
2.9 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE V CAVIDADE ORAL E OROFARINGE	
2.10 DIAGNÓSTICO DO HPV	
3. OBJETIVOS	40
3.1 OBJETIVO GERAL	
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
4. MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1 DESENHO E POPULAÇÃO DE ESTUDO	
4.2 COLETA DE DADOS	
4.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS DOS DADOS	
5. RESULTADOS	44
6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÃO	53
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, compreendendo, em 2018, cerca de 18 milhões de casos novos e 9,6 milhões de óbitos, ocupando a segunda causa de mortes globalmente, sendo superado apenas por doenças cardiovasculares (INCA, 2020; RITCHIE; ROSE et al., 2018; OMS 2021). Dentre todos os tipos de cânceres, o de cavidade oral representa cerca de 2% a 4% de todos os casos, e engloba um dos maiores grupos de cânceres da região da cabeça e pescoço, ocupando o quinto lugar em prevalência em homens no Brasil (SERRANO et al., 2018; INCA, 2020;/ GOMES et al., 2018).

Dados da Estimativa 2020, publicada em 2019, pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) para a Bahia, calcula uma taxa de incidência para neoplasias de cavidade oral de 7,85/100 mil habitantes para homens e 2,1/100 mil habitantes para mulheres (5° e 8° lugares, respectivamente) (BRASIL, 2019). Para a cidade de Salvador, este mesmo estudo prevê cerca de 150 casos novos anualmente, considerando o triênio 2020-2022, para indivíduos do sexo masculino, enquanto 40 casos novos anualmente, para mulheres, no mesmo período (BRASIL, 2019).

Os cânceres de cavidade oral e orofaringe são fortemente relacionados com fatores de risco clássicos, como o tabagismo e o etilismo, muitas vezes em associação (ACS, 2021), sobretudo em indivíduos de idade mais avançada (INCA, 2020). Entretanto, no início dos anos de 1990, foi notado o surgimento de neoplasia de cavidade oral e orofaringe, em pacientes mais jovens, sem história marcante de tabagismo e etilismo (SOARES; PREREIRA, 2018), onde foi teorizada a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) como principal fator envolvido nesta carcinogênese (ACS, 2021 A).

Atualmente, depois de mais de 30 anos após esta descoberta (SOARES; PEREIRA, 2018), em semelhança com cânceres de outros sítios, como colo de útero e reto, a infecção por HPV já se provou estar associada aos tumores de cavidade e orofaringe (ACS 2021), porém faltam estudos que demonstrem a importância desta infecção nas estatísticas de certas populações, como a brasileira, e dados locais (COLPANI et al., 2020).

A identificação da infecção pelo vírus HPV em pacientes portadores de carcinoma de cavidade oral e orofaringe pode alertar para políticas públicas e medidas de prevenção, uma vez que a transmissão deste vírus é prevenível e possível de imunização (ACS, 2021 C; BIDINOTTO et al., 2021). A identificação do vírus nestes indivíduos, também se faz importante em relação ao tratamento destas afecções no âmbito individual de cada paciente do estudo, uma vez que os tumores relacionados ao HPV tendem a responder melhor ao tratamento clínico (BIDINOTTO et al., 2021; GALBIATTI et al., 2013).

O estudo proposto pretende verificar a importância da infecção pelo HPV no desenvolvimento do câncer escamocelular de orofaringe e cavidade oral atendidos em hospital terciário de referência no tratamento de câncer na cidade de Salvador, no estado da Bahia, Brasil, com objetivo de melhor caracterizar esta população, seus dados sociodemográficos e fatores de risco associados ao desenvolvimento desta patologia.



## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 ANATOMIA E HISTOLOGIA DA CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

#### 2.1.1 CAVIDADE ORAL

A cavidade oral, nos seres humanos, está localizada no segmento cefálico, entre as fossas nasais e a região supra-hioidea, tendo função para os sistemas digestivo, respiratório e fonatório, estendendo-se desde os lábios e bochechas, externamente, até os arcos palatoglossos das fauces internamente, onde se continua na parte oral da faringe, a orofaringe (LAW,C; et al, 2011).

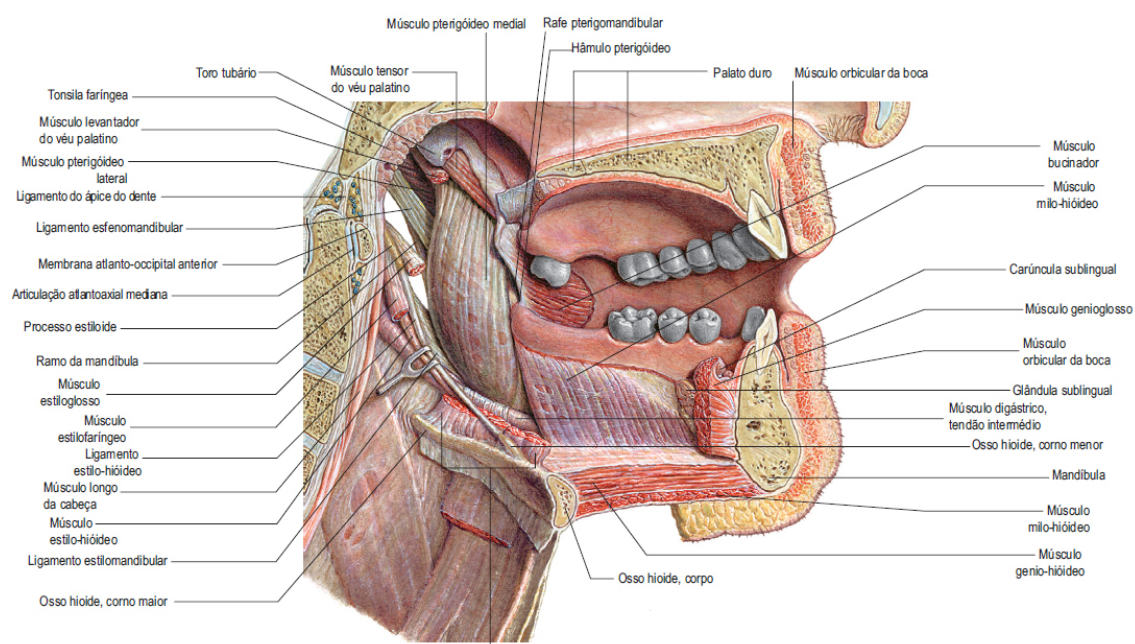


Figura 1 – Corte sagital da face humana, com exposição da cavidade oral e suas estruturas (Fonte: <https://anatomiaonline.com/wp-content/uploads/2016/02/boca-vista-lateral.jpg> Acesso em 12 de setembro de 2021.)

A boca está relacionada com a ingestão e a mastigação dos alimentos, porém também participa da fonação e da ventilação. Ela tem formato oval, possuindo o maior eixo na direção ântero-posterior, e está dividida pelos arcos alvéolo-dentais em duas porções: o vestíbulo e a cavidade própria da boca (LAW,C; et al, 2011).

O vestíbulo oral é uma espécie de fenda entre os lábios e as bochechas e os dentes, recobrimdo externamente a boca; comunica-se com a cavidade oral pelo espaço retromolar, posteriormente (HIATT, 2009).

Já a cavidade oral tem um formato ovalado e constitui a entrada do sistema digestivo, sendo limitada anterior e lateralmente pelas gengivas, dentes e arcos alveolares; e posteriormente separada da orofaringe pelo istmo das fauces, que é limitado pelos arcos palatoglossos, bilateralmente. Sua parede superior constitui-se da formação óssea do palato duro, anteriormente, e palato mole, posteriormente. Já a porção inferior é constituída por um revestimento mucoso e muscular que constitui o assoalho da boca, e contém os músculos que formam a língua oral (NETTER, 2012). Desta forma, a cavidade oral contém a língua oral, assoalho da boca, palato duro, gengivas superiores e inferiores, dentes e mucosa jugal (NETTER, 2012).

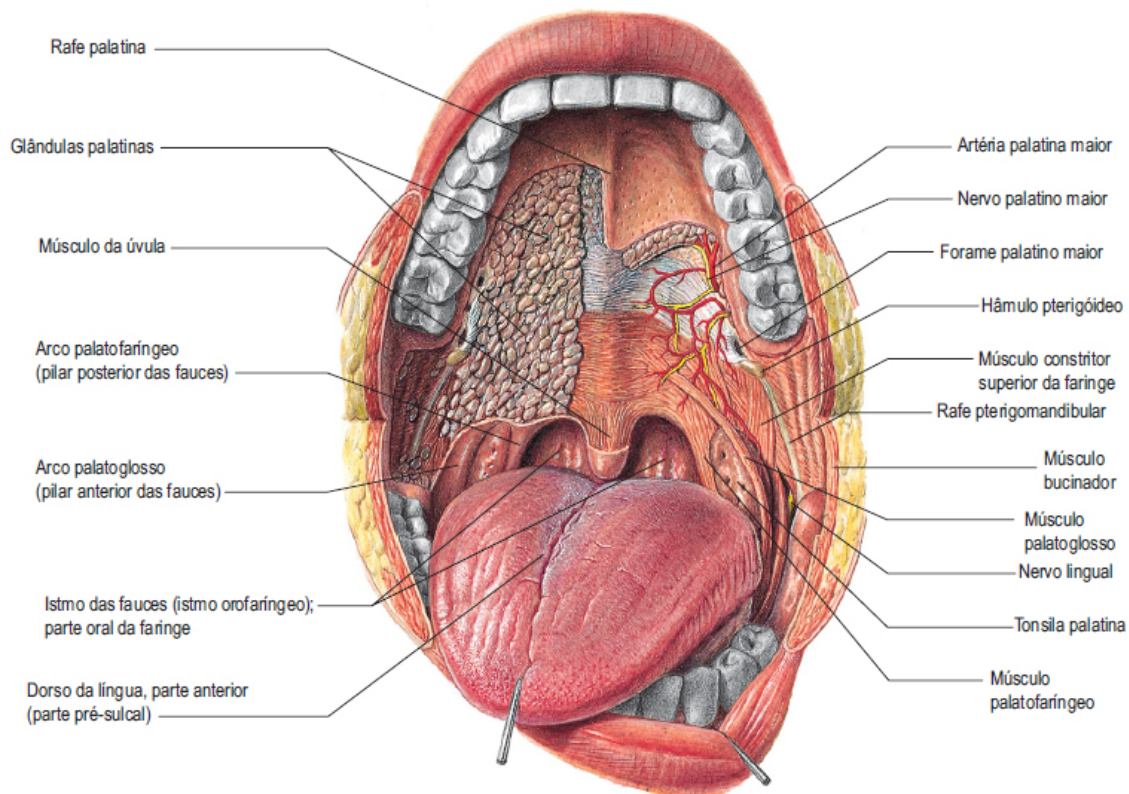


Figura 2 – Cavidade oral em abertura e suas estruturas (Fonte: <https://anatomiaonline.com/wp-content/uploads/2016/02/boca-cavidade-oral.jpg> Acesso em 12 de setembro de 2020.)

### 2.1.2 FARINGE

A faringe é um tubo muscular contínuo, de aproximadamente cinco centímetros, que se conecta e estende-se posteriormente às cavidades nasal e oral, até a laringe. Ela forma basicamente uma passagem muscular para o ar, os alimentos e líquidos em direção ao esôfago e para o ar em direção à laringe, traqueia e árvore brônquica (SOBOTTA, 2018). Dito isso, é um órgão comum aos sistemas digestivo e respiratório. Divide-se em 3 compartimentos: nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. Local onde ocorrem os processos malignos, a orofaringe comunica-se com a boca através do istmo da garganta, sendo um pequeno espaço da cavidade bucal, posterior a ela, compreendida entre a raiz da língua, o palato mole e a epiglote (LAW,C; et al, 2011).

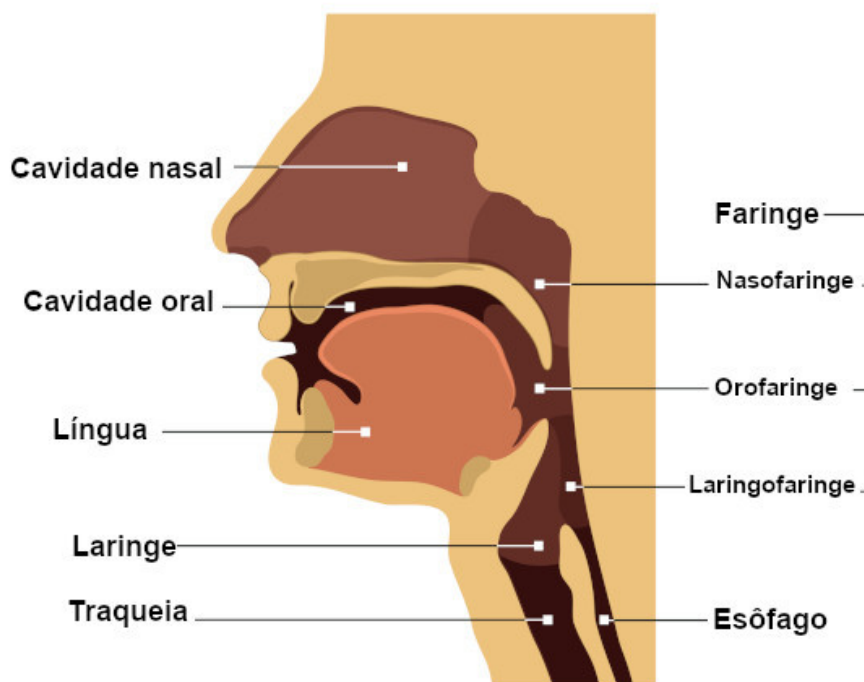


Figura 3 – Cavidade oral e faringe em corte sagital (Fonte: <https://static.mundoeducacao.uol.com.br/mundoeducacao/2020/11/faringe.jpg> Acesso em 12 de setembro de 2020.)

Desta forma, a orofaringe compreende inúmeros sítios anatômicos que podem ser locais de surgimento de afecções dentre os quais neoplasias, distribuindo-se desta

maneira: base da língua, palato mole, amígdalas, úvula e parede laterais posteriores da orofaringe (NETTER, 2018).

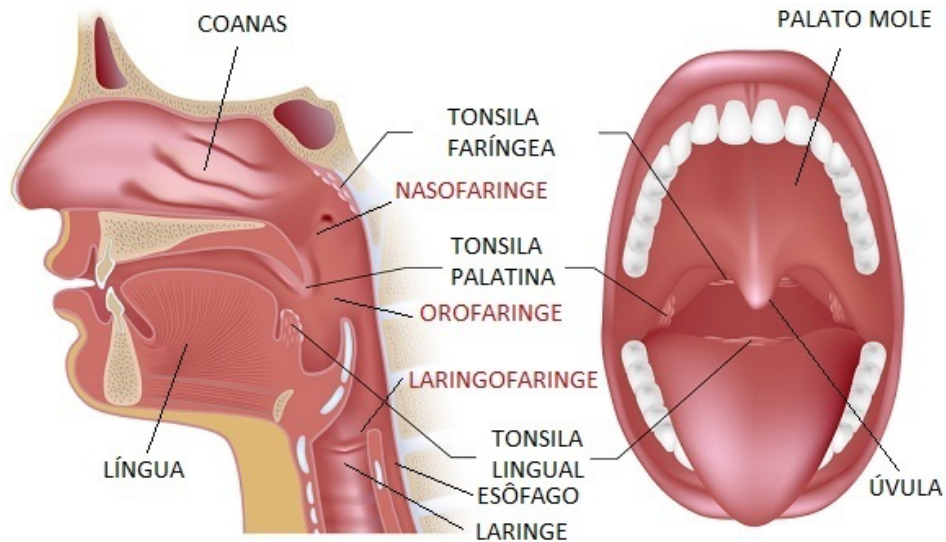


Figura 4 – Orofaringe e seus subsítios (Fonte: <https://static.todamateria.com.br/upload/57/19/571970496f367-faringe.jpg> Acesso em 12 de setembro de 2020.)

## 2.2 HISTOLOGIA DA CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

A cavidade oral é a porta natural de entrada dos alimentos para o organismo e a abertura do sistema digestivo, estando associada a funções básicas e essenciais à vida como a mastigação, a fonação e a deglutição (CALDIN et al., 2021; GUYTON; HALL 2017). Logo, devido à inúmeras funções e estresses que estes órgãos podem ser submetidos, a mucosa da cavidade oral pode ser dividida em: mastigatória, de revestimento e especializada (AZEVEDO, 2016).

Esta divisão é baseada no tipo de epitélio que reveste o tecido conjuntivo subjacente. Nas regiões onde os impactos sofridos pela mastigação são maiores, a mucosa deve ser mais firme e resistente, sendo recoberta por um epitélio escamoso que pode variar entre o paraqueratinizado e o queratinizado, associados à uma maior resistência tecidual (JUNQUEIRA, 2008). Nas áreas em que o estresse mecânico causado pela

mastigação não é tão grande, o epitélio de revestimento é normalmente bastante fino e composto por células não queratinizadas. A região lingual distingue-se das demais áreas da cavidade bucal por apresentar uma grande quantidade de botões gustativos e, desta forma, a região do dorso da língua é classificada como mucosa especializada (AZEVEDO, 2016).

Na orofaringe, o palato mole e parede posterior são revestidos por epitélio escamoso estratificado não queratinizado que é sustentado por uma lâmina própria subjacente e uma camada muscular. Nas regiões das tonsilas palatinas e linguais, existem nódulos discretos de tecido linfóide situados sob o epitélio. Cada tonsila está em uma posição fixa, bilateralmente, e possui função de órgão linfático nesta região (FOSSUM, C; et al. 2016).

Desta forma, a cavidade oral e a orofaringe apresentam alguns tipos de epitélios, com presença do tipo escamoso, variando em não-queratinizado, queratinizado e paraqueratinizado, a depender da localização, bem como da função de cada porção. Desta forma, esses tecidos serão expostos à estresses mecânicos, infecciosos e carcinogênicos que poderão levar às alterações malignas decorrentes destes processos.

### 2.3 HISTÓRICO E CONCEITO DO CÂNCER, CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE

O câncer de cabeça e pescoço não é uma doença moderna, pois achados arqueológicos já documentaram defeitos na base do crânio indicativos de carcinoma nasofaríngeo em esqueletos egípcios que datam de 3000 aC, bem como achados de uma série de tumores cranianos em ossadas fossilizadas de povos pré-colombianos, encontrados no Peru (MOODIE, 1926).

O câncer, com o entendimento que possuímos hoje, só foi descrito definitivamente no século 17, porém, existem referências às neoplasias em manuscritos antigos, o que até então era uma condição incomum possivelmente por causa da curta expectativa de vida (McGURK, 2000; INCHINGOLO et al., 2020).

A abordagem terapêutica do câncer no primeiro e no segundo milênio foi ditada por Galeno (150 dC), que explicava o câncer como uma desordem dos humores do corpo (REBOLLO, 2006). Sua autoridade era tal que foram necessários cerca de 1500 anos para que o câncer fosse percebido como uma doença, e não como um castigo ou destino divino,

muitas vezes sendo até mesmo desencorajado o seu tratamento (ACKERKNECHT, 1956).

Posteriormente, no século XVIII, o conhecimento científico da época creditava o surgimento dos tumores às causas infecciosas, baseadas nos estudos de Sennert e Zacutus Lusitanus. Para eles, e muitos médicos da época, era impossível distinguir as neoplasias das doenças granulomatosas como tuberculose, ou infecciosas como sífilis, situação que somente foi transposta após os avanços da bacteriologia e da histopatologia (McGURK, 2000).

Somente no início do século XIX que a definição do câncer, como é conhecida até hoje, começou a ser difundida e aceita, sendo entendida como um grande grupo de doenças que podem começar em quase todos os órgãos ou tecidos do corpo quando células anormais crescem incontrolavelmente (INCA, 2020). Essas ‘células defeituosas’ têm a capacidade de ir além dos seus limites para invadir partes adjacentes do corpo, ou se espalhar para outros órgãos, configurando-se assim uma neoplasia maligna (OMS, 2019).

O câncer é a segunda principal causa de morte em todo o mundo, representando cerca de 9,6 milhões de mortes ou uma em cada seis mortes, em 2018 (OPAS, 2020). Os cânceres de pulmão, próstata, colorretal, estômago e cavidade oral são os tipos mais comuns de câncer em homens, enquanto mama, câncer colorretal, pulmonar, colo de útero e tireóide são os mais comuns entre as mulheres (OMS, 2019).

#### 2.4 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

Os tumores de cabeça e pescoço constituem um relevante problema de saúde pública por apresentarem alta morbimortalidade, particularmente nos países em desenvolvimento (COSTA, 2001). Dentre os 6,4 milhões de neoplasias malignas diagnosticadas no mundo, aproximadamente 10% estão localizadas na boca, sendo esse o sexto tipo de câncer mais incidente no planeta (SYRJANEN, 2005).

As áreas caracterizadas por altas taxas de incidência de câncer de boca e orofaringe são encontradas no sul e sudeste da Ásia (como Sri Lanka, Índia, Paquistão e Taiwan), no ocidente como França e países da Europa Oriental (como Hungria, Eslováquia e Eslovênia), partes da América Latina e Caribe (como Uruguai e Porto Rico)

e nas regiões do Pacífico (como Papua Nova Guiné e Melanésia) (WARNAKULASURIYA, 2009).

Na maioria dos países do mundo, o câncer bucal é mais comum nos homens do que nas mulheres (SYRJANEN, 2009). As diferenças de incidências entre os gêneros têm sido atribuídas aos hábitos e comportamentos de risco mais comuns nos homens do que nas mulheres, como por exemplo o tabagismo, que historicamente é mais utilizado pelo gênero masculino (INCA 2020; LEITE et al, 2021).

Em relação à idade, o risco de desenvolver câncer de cavidade oral e orofaringe aumenta com a faixa etária e a maioria dos casos ocorre em pessoas com 50 anos ou mais. Pardo e Vries (2018), analisando dados populacionais na Colômbia, encontraram os casos de neoplasia de cavidade oral e orofaringe distribuindo-se em que 26,2% dos acometidos possuíam menos que 50 anos de idade, 46,3% estavam entre 50 e 70 anos e 27,5% apresentavam mais de 70 anos de idade. Neste estudo, somente 1,6% dos pacientes possuíam idade inferior a 19 anos (PARDO, 2018).

Embora seja extensamente documentado o maior acometimento dos cânceres de boca e orofaringe em indivíduos na quinta década de vida (MORO et al., 2018; SHARMA et al., 2018), situação comum nas doenças neoplásicas, nos países ocidentais, estudos europeus e americanos sugerem uma crescente incidência destas doenças em pessoas com menos de 45 anos de idade, nos últimos 20 a 30 anos (HAMID, 2017). É sugerido que nestes pacientes sem histórico de exposição de longa data ao tabagismo e etilismo, a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) tenha papel fundamental no desenvolvimento destas neoplasias (GILLISON, 2015).

Alguns estudos demonstram que 25,6% a 80% dos casos de carcinoma orofaríngeo podem ser atribuídos ao HPV, dependendo da população estudada, sendo os subtipos mais prevalentes o HPV-16, seguido do HPV-18 (PETITO et al., 2017; CASTRO; FILHO, 2006; PYTYNIA et al., 2014; IRANI, 2020). O carcinoma orofaríngeo aumentou predominantemente entre jovens, principalmente do sexo masculino e de população branca, sendo associado a comportamentos sexuais (GILLISON, 2012).

Tal transição epidemiológica pode ser mais notada em países desenvolvidos (SANYAOLU, 2019), enquanto nos países em desenvolvimento, como por exemplo Brasil, os fatores de risco clássicos ainda parecem predominar na carcinogênese destes



agravos, embora estatísticas mais recentes sobre o papel da infecção pelo HPV na gênese destes cânceres precisem ser melhor estudadas (MELO, 2010).

No Brasil, o câncer de cavidade oral ocupa a quinta posição dos cânceres mais comuns em homens e oitava posição nas mulheres (INCA, 2020). A última estimativa para o triênio 2020-2022 de novos casos de câncer de boca, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), é de 14,7 mil, sendo 11,2 mil homens e 3,5 mil mulheres (INCA, 2020).

## 2.5 CÂNCER DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

O câncer de cavidade oral é uma das neoplasias malignas mais comuns, principalmente nos países em desenvolvimento, mas também no mundo desenvolvido (CHATURVEDI, 2012). O carcinoma de células escamosas (CEC) é a histologia mais predominante, correspondendo até 80-85% dos casos (PETITO, 2017), e os principais fatores etiológicos são o uso de tabaco e álcool (JALISI, 2005).

Já o câncer de orofaringe é o termo usado para descrever cânceres que surgem no palato mole, base da língua, paredes laterais e posterior da orofaringe e amígdalas, que compõem o sítio anatômico denominado de orofaringe (GALBIATTI et al., 2013; IRANI, 2020). Em comum com os cânceres de cavidade oral, eles também têm como o tipo histológico mais frequente o CEC, como também dividem os mesmos fatores de risco, tabagismo e etilismo, como principais desencadeantes da sua carcinogênese (KIM, 2016).

Ambos os sítios, cavidade oral e orofaringe, podem albergar diferentes tipos histológicos tumorais, como tumores de glândulas salivares menores (adenomas/adenocarcinomas), tumores linfóides primários, tumores indiferenciados, vários sarcomas e neoplasias de 'celularidade mista' – porém a maioria dos tumores primários destes sítios é do tipo carcinoma escamocelular (BOING, 2011).

Os cânceres de cavidade oral e orofaringe estão aumentando em incidência e frequentemente são fatais, com taxas de mortalidade estimadas em 3,0-4,0 por 100.000 homens e 1,5-2,0 por 100.000 mulheres (WARNAKULASURIYA, 2009).

Dentro dos subsítios de localização da doença, Moro et al (2018) identificaram, no estado do Rio Grande do Sul (RS), a língua como principal local de surgimento dos



tumores, contabilizando 28% dos casos nesta amostra, seguido por outras partes da boca (23%), lábios (20%), orofaringe (15%) e assoalho da boca (14%).

Em relação à sobrevida, em cinco anos do câncer de cavidade oral e orofaríngeo, as taxas variam em torno de 50% (EPSTEIN, 2008), uma vez que a maioria dos pacientes vive pouco tempo após o diagnóstico, pois, geralmente, os tumores são identificados tardiamente, comprometendo o tratamento, prognóstico e sobrevida destes indivíduos (WARNAKULASURIYA, 2010).

Além disso, o câncer de orofaringe está fortemente associado a metástases cervicais, o que por si só já determina um pior prognóstico (BECKER, 2000), sendo que as mesmas podem estar presentes em 50 a 70% dos indivíduos ao diagnóstico (VOGEL, 2010). Sua maior disseminação tumoral, bem como o fato de estar localizado em regiões de difícil visualização e diagnóstico, contribuem negativamente para a sobrevida destes pacientes (BECKER, 2000).

Como citado anteriormente, os fatores de risco mais bem estabelecidos para estas neoplasias são o consumo de tabaco e álcool, ainda mais quando o álcool e o tabaco são usados concomitantemente, em vez de apenas um deles (GILLISON, 2007).

É conhecido que o tabaco libera vários agentes cancerígenos (IRANI, 2020) em contato com a mucosa e o epitélio respiratório quando é tragado e/ou inalado, logo, tanto a cavidade oral e a orofaringe podem ser expostas à estes agentes durante o uso do tabaco e do fumo (ANDRADE et al. 2015; FREITAS et al., 2016). As células geralmente liberam o citocromo P450 na presença destes agentes estressores (FERREIRA et al., 2007). Esta enzima catalisa a adição de um átomo de oxigênio ao composto para aumentar sua hidrofília, no intuito de facilitar a sua metabolização e consequente eliminação do organismo (PFFEIFER, 2002). No entanto, se esse processo não for eficiente o suficiente (como durante uma exposição intensa ou prolongada), os intermediários eletrofilicos formados por esse processo serão produzidos por longos períodos de tempo, permitindo que reajam com o DNA e formem adutos de DNA (STIBOROVÁ et al., 2001).

Os adutos são segmentos de DNA ligados a grandes moléculas de potencial carcinogênico, impedindo a replicação adequada do DNA ou a eliminação de tais materiais genéticos aberrantes e defeituosos. Este é geralmente o ponto de partida para uma mutação, que pode produzir células tumorais (PFFEIFER, 2002).

## 2.6 O HPV COMO FATOR DE RISCO PARA CÂNCER DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

Nos últimos anos, acumularam-se evidências que demonstram uma tendência global de aumento da incidência das neoplasias de cavidade oral e orofaringe, mais notadamente em países industrializados e desenvolvidos, como nas regiões da América do Norte e do Norte da Europa (HAMMARSTEDT, 2006). Taiwan, uma região geográfica com uma das maiores taxas de incidência de câncer de cabeça e pescoço no mundo, as taxas de câncer orofaríngeo, principalmente na região das amígdalas, aumentaram mais acentuadamente de 1995 a 2009 do que qualquer outro sítio anatômico (HWANG, 2015).

Como citado anteriormente, o carcinoma de cavidade oral e orofaringe tem sido associado ao uso intenso de tabaco e ao consumo de álcool (IARC, 2018), porém estas neoplasias, quando associadas à estes fatores de risco, vêm apresentando um declínio na sua incidência (PYTYNIA, 2014).

Desde 2007, a OMS considera o HPV uma causa importante associada ao câncer de orofaringe e câncer de cavidade oral (ELREFAEY, 2014). Desta forma, a incidência de carcinoma orofaríngeo relacionado ao HPV, principalmente o subtipo HPV-16, está aumentando drasticamente entre homens brancos de meia idade, de classe moderada a alta, que tiveram relações sexuais orais (PETITO et al., 2017; CASTRO; FILHO, 2006; PYTYNIA et al., 2014; IRANI, 2020), além de um risco maior de infecção pelo HPV em pessoas que tiveram muitos parceiros sexuais (HARRISON, 2017). Além disso, é notado uma maior prevalência de câncer de orofaringe em pessoas que têm ou tiveram infecção genital por HPV (OLIVEIRA et al., 2003, HARRISON, 2017).

Na tentativa de elucidar estas afirmações, dados mundiais de registro de câncer foram usados para comparar tendências de incidência de 1983 a 2002 para doenças malignas do trato aerodigestivo superior etiológicamente associado à infecção pelo HPV versus carcinoma escamocelular associado ao tabagismo (em cavidade oral e pulmão) (CHATURVEDI, 2013). Em geral, as taxas de incidência de cânceres orofaríngeos associados ao HPV foram mais altas e aumentaram mais que nas mulheres, notando-se a incidência crescente entre homens adultos jovens (< 60 anos), em países economicamente desenvolvidos, apesar do declínio concomitante na incidência de cavidade oral e carcinomas de células escamosas do pulmão associado ao tabagismo (SNIETURA et al.,

2010; SAINI et al., 2010). Esses contrastes sugerem um papel primordial da infecção pelo HPV no aumento dos cânceres orofaríngeos (SPENCE, 2016).

Em relação à infecção pelo HPV, dados sugerem que cerca de 6 milhões de pessoas são diagnosticadas a cada ano e aproximadamente 13,0% da população mundial (630 milhões de pessoas) possuem o vírus (PAGLIUSI, 2013). O papel etiológico da infecção pelo papilomavírus humano no desenvolvimento dos carcinomas de células escamosas (CEC) do colo uterino já foi amplamente demonstrado (HARIRI, 2011; KIM, 2016), e para que este tumor ocorra é necessária a infecção persistente dos genótipos do HPV de alto risco (IRANI, 2020). Há também fortes evidências que corroboram um papel causal semelhante desses vírus na etiopatogenia do CEC, tanto na área anogenital quanto na área da cabeça e pescoço (por exemplo, faringe, laringe e cavidade oral) (HARIRI, 2011).

Devido a mudanças nos hábitos sexuais, em geral, da população nas últimas décadas, como redução de idade de início da atividade sexual, aumento do número de parceiros e hábitos sexuais orogenitais, e levando-se em consideração as características epidemiológicas das infecções por HPV genital e orofaríngea, tais condições podem tornar a infecção pelo HPV uma infecção endêmica (D'SOUZA, 2007).

O sítio anatômico que está associado principalmente à infecção pelo HPV na região da cabeça e pescoço é a orofaringe, particularmente as amígdalas e a base da língua (SHIBOSKI, 2005). Ainda não estão bem estabelecidas as razões pela qual a orofaringe é mais susceptível à infecção e transformação pelo HPV, porém muitas teorias que vão desde o fácil acesso para infecção até o desenvolvimento endodérmico em comum, foram propostos (SYRJANEN, 1983). As amígdalas também contêm profunda invaginação da superfície da mucosa, que se acredita favorecer a captura e processamento de antígenos, o que pode facilitar o acesso viral a células basais.

O significado prognóstico da infecção pelo HPV é um assunto de intenso debate, com dados emergentes sugerindo um melhor prognóstico para aqueles pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço relacionado a esse vírus do que naqueles com carcinoma escamoso de cabeça e pescoço HPV negativo (CHATUVERDI, 2013).

## 2.7 PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)

Os papilomavírus (PV) são vírus pertencentes à família de vírus Papillomaviridae, que infectam os tecidos epiteliais de anfíbios, répteis, aves e mamíferos (de Villiers et al., 2004), sendo compostos por um capsídeo icosaédrico, formado por 72 capsômeros pentaméricos de aproximadamente 52-55nm de diâmetro. São vírus não-envelopados que contém, no interior da partícula, uma molécula dupla fita de DNA circular de aproximadamente 8.000 pares de bases complexadas a histonas celulares (LONGWORTH, 2004).

Originalmente, os PV eram agrupados em uma única família, a Papovaviridae, em razão de características estruturais semelhantes, como capsídeos sem envelope e genomas compostos por DNA de fita dupla circular. Porém, recentemente, notou-se que dois grupos de vírus possuem diferenças particulares em seus genomas, como o tamanho e a organização, e nenhuma semelhança em grandes sequências de nucleotídeos, que estão agora oficialmente reconhecidos pelo Comitê Internacional para a Taxonomia de Vírus (ICTV) como duas famílias separadas, a Papillomaviridae e a Polyomaviridae (GRAHAM et al., 2010).

Desta forma, foi proposta uma expansão na classificação da família Papillomaviridae, que contém agora 29 gêneros formados por 189 diferentes tipos de PV, incluindo 120 tipos capazes de infecção em seres humanos (HPV) (GRAHAM et al., 2010). Destes 120 tipos, aproximadamente 50 tipos de PV são capazes comprovadamente de infectar o trato anogenital em humanos e a progressão para o câncer associa-se com cerca de 20 tipos de alto risco (TAMPA et al., 2020; DEMARCO et al., 2020; MARTEL et al., 2017).

Os subtipos com maior potencial oncogênico são o HPV-16 e o HPV-18, porém outros tipos como 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68 também são considerados de alto risco e estão fortemente associados ao surgimento de cânceres (IARC, 2007; SABATINI; CHIOCCA, S; 2020).

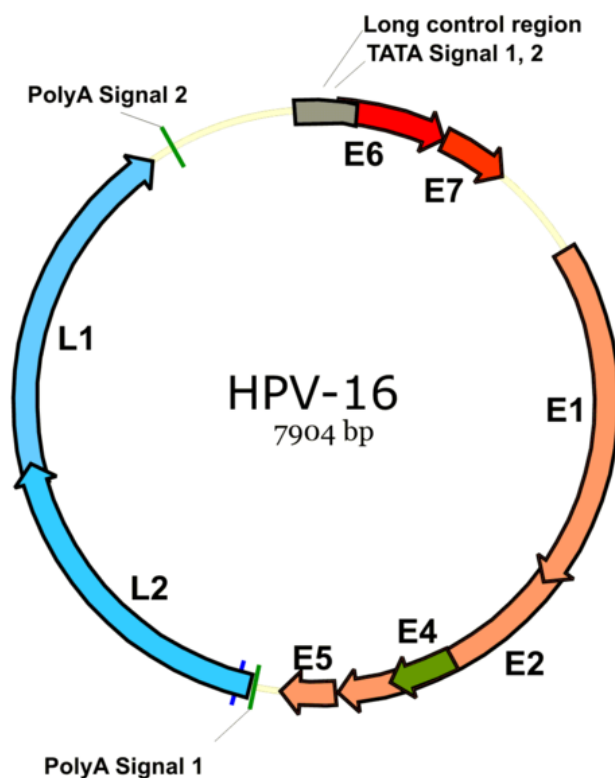
Tabela 1 – Subtipos do HPV e Risco de Malignidade

RISCO	SUBTIPOS
Alto Risco	16, 18, 45, 48
Risco Intermediário	31, 33, 35, 39, 51, 52
Baixo Risco	6, 11, 41, 42, 43, 44

Fonte: Adaptado de Sabatini e Chiocca (2020)

O genoma de todos os tipos de HPV contém oito genes, sendo dividido em três partes por localização, função e tempo de expressão: duas regiões codificadoras, uma precoce E (do inglês, Early) e outra tardia L (do inglês, Late), compostas por 8 fases de leitura aberta - ORFs (do inglês, Open Reading Frame); e uma terceira região não codificadora - LCR (do inglês, Long Control Region), que contém elementos regulatórios da replicação viral e expressão gênica (BURD, 2003; CHOW; BROKER; STEINBERG, 2010; CROSBIE et al., 2013).

Figura 5 – Genoma do HPV-16



Fonte : [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e7/HPV-16\\_genome\\_organization.png/640px-HPV-16\\_genome\\_organization.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e7/HPV-16_genome_organization.png/640px-HPV-16_genome_organization.png) (Acesso em 04/04/2021)

16\_genome\_organization.png/640px-HPV-16\_genome\_organization.png (Acesso em 04/04/2021)

As proteínas codificadoras dos genes precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) contribuem para infecção, evasão imune e reprodução; enquanto as proteínas tardias (L1 e L2) formam o capsídeo viral e estão envolvidas na montagem do vírus (RAUTAVA; SYRJANEN, 2012; STANLEY, 2012).

A proteína E1 é responsável pela replicação do genoma e atua também na manutenção epissomal (FRATTINI; LIM; LAIMINS, 1996). A proteína E2 regula a transcrição dos genes virais, enquanto E4 contribui para a amplificação do genoma do HPV, regula a expressão de genes tardios e controla a maturação do vírus (CHOW; BROKER; STEINBERG, 2010).

E5, E6 e E7 são oncoproteínas do HPV, onde E5 está envolvida com a carcinogênese através da reciclagem do receptor do fator do crescimento endotelial (EGFR) para a superfície celular e por inibir os genes supressores de tumor p27 e p21 (SYRJANEN, 2012), um dos principais mecanismos da carcinogênese, ainda que não seja necessária para a manutenção tumoral. Seu papel está mais ligado às etapas iniciais deste processo.

Já E6 e E7 precisam se expressar por um longo período de tempo, onde a proteína E6 se liga a um componente da família e3 de ubiquitina ligase, denominado e6-aP (do inglês, e6-associated protein ligase), induzindo a formação de um complexo trimérico com a proteína p53, promovendo sua degradação proteolítica. A consequente redução dos níveis de p53 e inibição de p21 na célula impedem suas atividades regulatórias sobre o ciclo celular (HEBNER; LAIMINS, 2006).

A proteína E7 degrada o gene supressor tumoral de retinoblastoma pRB, que culmina na ativação da transcrição E2F1, resultando em uma continuada fase S em células já diferenciadas (HWANG et al., 2002; MCLAUGHLIN-DRUBIN; MÜNGER, 2009; ROMAN; MUNGER, 2013), que perpetua a divisão celular das células infectadas e mutadas.

Após a diferenciação das células epiteliais basais, as proteínas tardias da cápside viral L1 e L2 são expressas, devido a necessidade da montagem e liberação de novos vírus. A L1 é a principal proteína do capsídeo, enquanto a L2 é capaz de se ligar ao DNA viral e facilitar o transporte da proteína L1 para o núcleo da célula (DOORBAR, 2006).

Assim, a proteína L2 atua na regulação do processo de montagem do vírus, recrutando genomas virais para o processo de encapsidação. Embora ambas proteínas L1

e L2 sejam necessárias para a montagem viral, apenas a L1 é capaz de se automontar sozinha, gerando partículas semelhantes a vírus (VLPs) (KIRNBAUER et al., 1992; SENGER et al., 2009). Após a invasão celular, o vírus irá induzir anormalidades celulares resultantes de interações complexas entre proteínas virais e celulares (MOODY; LAIMINS, 2010).

### 2.7.1 HPV e o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço (HNSCC)

A associação da infecção por HPV com o desenvolvimento de câncer da cabeça e pescoço teve seu início no ano de 1977, quando zur Hausen começou a teorizar a respeito (ZUR HAUSEN, 2002). Seguidamente, trabalhos de Rautava e Sjiarnen, em 1983, encontraram evidências desta associação pela detecção de proteínas estruturais do HPV em lesões neoplásicas, sendo os tipos mais prevalentes: 11, 16 e 18 do HPV (CHANG, 1990).

O conceito e a implicação da infecção por HPV já são bem aceitos, e um grande número de evidências sugerem que aproximadamente 20% dos cânceres orais e 60-80% dos cânceres de orofaringe já são causados pelo HPV (HASSON, 2005). Em 2011, a Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC), classificando carcinógenos químicos e biológicos para os seres humanos, declarou que existem evidências suficientes que o HPV-16 está causalmente associado ao câncer bucal (IARC, 2001).

O papel do HPV no desenvolvimento do HNSCC inclui um direcionamento coordenado de várias vias pelas oncoproteínas E5, E6 e E7 (DAYYANI, 2002), sendo as mais importantes:

- Vias p53 e pRb (ciclagem celular);
- Vias do EGFR (sinalização do fator de crescimento);
- Vias TGF- $\beta$  (sinalização do fator de crescimento);
- PI3K – PTEN – AKT (evasão da apoptose);
- Angiogênese incluindo fator induzido por hipóxia (HIF).

A consequência da interferência do HPV nessas vias é o acúmulo de mutações nos genes e instabilidade genômica (LEEMANS, 2011).

É importante ressaltar que os HNSCCs positivos para HPV diferem notavelmente dos HNSCCs negativos para o vírus em sua resposta clínica e propriedades moleculares (BISHOP et al., 2015; ZHOU; PARSONS, 2020; RASSY; NICOLAI; PAVLIDIS, 2019). HNSCCs HPV-positivos têm uma melhor sobrevida global do que HNSCCs negativos para HPV (DAYYANI, 2010). Esse fato pode ser explicado da seguinte forma: HNSCCs positivos para HPV abrigam o p53 do tipo selvagem, enquanto os cânceres clássicos induzidos pelo fumo e pelo álcool apresentam a proteína p53 mutada. Outro fator seria que, entre os HNSCC, os números mais altos de cópias de HPV são detectados nas neoplasias de amígdalas e os melhores valores de sobrevivência são relatados àquelas neoplasias com maiores números de cópias e forma episomal de HPV (MELLIN, 2002).

Foi sugerido que a detecção de mRNAs de E6 e E7 seria, portanto, o método de escolha no HNSCC, juntamente com a expressão de p16, que é um marcador substituto para o HPV (LEWIS, 2010). Porém, nem sempre quando a expressão de p16 é usada como marcador para infecção pelo HPV, este é um indicativo real da presença do vírus naquela neoplasia, visto que aproximadamente 10% dessas lesões podem ser falsos positivos (VILLA; HANNA, 2018).

## 2.8 SINAIS E SINTOMAS DO CÂNCER DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

O câncer de cavidade oral e orofaringe é uma importante entidade clínica, sendo importante causa de mortalidade em todo o mundo, mas seu diagnóstico muitas vezes é tardio devido à falta de consciência da população (MUTHU, 2018).

Embora haja avanços no diagnóstico dos estágios iniciais do câncer orofaríngeo, a taxa de detecção é mínima (MATOS et al., 2015; TERMINE et al., 2009). Infelizmente, não há teste ou plano de rastreamento de rotina para câncer de cavidade oral e orofaringe, mas muitas lesões pré-malignas, cânceres *in situ* ou lesões neoplásicas pequenas podem ser detectadas nessas áreas durante exames de rotina de triagem por um dentista, médico clínico, cirurgião de cabeça e pescoço ou mesmo autoexame (ACS, 2020).

O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) listou os sinais e sintomas do câncer de cabeça e pescoço, sendo o mais comum a presença de ferida na boca que não cicatriza, seguido de disfagia (dor à deglutição) (NCI, 2018).

A apresentação clínica deste câncer pode ser das mais diversas: dor na boca que não desaparece, nódulo ou espessamento na bochecha, mancha branca ou vermelha nas



gingivas, língua, amígdala ou revestimento da boca, odinofagia (dor de garganta ou sensação de que algo está preso na garganta), problemas para mastigar ou engolir, problemas ao mover a mandíbula ou a língua, dormência da língua ou outra área da boca, edema ou inchaço da mandíbula que faz com que as dentaduras se encaixem mal ou se tornem desconfortáveis, afrouxamento dos dentes ou dor ao redor dos dentes ou mandíbula, disfonia ou mudança da voz, nódulo ou massa no pescoço, perda de peso ou mau hálito constante (NCI, 2018; NHS, 2021).

A percepção e a conscientização dos sintomas são fundamentais para os pacientes com câncer de boca e orofaringe, pois estes são geralmente diagnosticados relativamente tarde, em um estágio avançado, o que prejudica prognóstico e sobrevivência (GORSKY, 2004). Geralmente, os cânceres de cavidade oral e orofaringe não induzem sintomas até que sejam grandes o suficiente ( $> 2$  cm), causando pressão local nas estruturas próximas e, neste ponto, eles já se espalharam para os linfonodos regionais (PSYCHOGIOS, 2014).

O diagnóstico também pode ser retardado por fatores inerentes ao paciente, como minimização dos seus sintomas ou não saber qual profissional buscar (ROGERS, 2010). Para populações estrangeiras, o tempo de espera para diagnóstico e tratamento diminuíram com o passar dos anos para neoplasias de cabeça e pescoço em geral (LYHNE, 2013), contudo dados referentes à população brasileira, onde o acesso ao sistema de saúde ainda é deficiente, desigual e altamente metropolizado, ainda são desconhecidos (MATOS et al., 2015).

O câncer de boca tem um potencial elevado para fornecer metástase linfonodal nos sítios da cabeça e no pescoço, variando entre 34% a 50% de incidência relatada ao diagnóstico (MUTHU, 2012). A disseminação metastática para os linfonodos cervicais resulta em menor taxa de sobrevivência em pacientes com carcinoma de células escamosas (MUTHU, 2012). Doenças localmente avançadas acarretam um alto risco de recorrência local (15 a 40%) e metástases à distância, que implicam em um prognóstico ruim e reduzem a sobrevida global em 5 anos a  $< 50\%$  (BRAAKHUIS, 2012).

De fato, já é estabelecido na literatura que o fator prognóstico mais importante no manejo dos carcinomas de células escamosas em doenças orais é o status dos linfonodos cervicais (SHAH, 1990). A presença de metástase nos linfonodos cervicais pode reduzir a taxa de cura por 50%, enquanto um número maior de linfonodos positivos e presença de disseminação extracapsular também foram relatados como fatores de prognóstico desfavorável (GREENBERG, 2003).

É notável, portanto, que boa parte dos portadores de neoplasia de cavidade oral e orofaringe já apresentam linfonodos positivos ao exame inicial (SANYAOLU, 2019), logo, estratégias que permitam um diagnóstico precoce ou avaliação periódica devem ser objetivos de políticas públicas.

## 2.9 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

Lesões suspeitas de alguns cânceres de cavidade oral e orofaringe ou lesões pré-malignas podem ser encontradas durante exame de rotina de médico ou odontologista, devido a sinais ou sintomas que uma pessoa pode relatar ou achado incidental durante a consulta (ACS, 2021 C).

Um exame minucioso deve ser realizado e, se caso houver suspeita de câncer, serão necessários testes diagnósticos. A história médica e exame físico são os primeiros passos para um diagnóstico adequado, identificando fatores de risco, início de sintomas, se houver, ou quaisquer outros problemas médicos que o indivíduo possa ter (ACS, 2021 C; CHAKRABORDY et al., 2019).

Especial atenção deve ser dada a alterações da cor da mucosa, edemas, inchaços ou nódulos na cavidade oral e orofaringe, que já podem ser objetos de encaminhamento para um especialista (ACS, 2021 C; CHAKRABORDY et al., 2019). Desta forma, se houver possibilidade de câncer de cavidade oral e orofaringe, o médico fará o encaminhamento a especialista nesses tipos de câncer, como cirurgião oral e maxilofacial ou cirurgião de cabeça e pescoço. Devido à raridade desses profissionais em algumas regiões brasileiras, o acesso ao especialista para diagnóstico e tratamento precoce fazem com que muitos indivíduos cheguem ao sistema de saúde com a doença avançada, situações que exigem cirurgias extensas, mutilantes ou que acarretam grande morbimortalidade, por tratar-se de casos inoperáveis e incuráveis (WONG; WIESENFELD, 2018; HAMID; McNEILLIS; SAEED, 2018; LIN et al., 2008).

Para o diagnóstico confirmatório de câncer, é fundamental que uma biópsia seja realizada, consistindo a mesma na remoção de uma pequena quantidade de tecido para exame histopatológico (ABATI et al., 2020). Outros testes podem sugerir a presença de câncer, mas apenas uma biópsia pode fazer um diagnóstico definitivo, sendo este o padrão ouro para o diagnóstico dos cânceres, em geral (WONG; WIESENFELD, 2018).

Alguns outros métodos podem fornecer diagnóstico de câncer, sendo eles:

- Citologia esfoliativa: Realizada a raspagem da área suspeita, o material coletado é distribuído em uma lâmina de vidro e corada com corantes próprios para que as células possam ser analisadas sob microscopia. Tem como vantagem a fácil realização, ser um método menos invasivo, menos doloroso e que pode levar a um diagnóstico mais precoce. Por outro lado, às vezes não é possível dizer a diferença entre células cancerígenas e células anormais que não são câncer (displasia), então uma biópsia ainda seria necessária (LUCENA et al., 2011).

- Biópsia por punção por aspiração por agulha fina (PAAF): Uma agulha muito fina e oca é conectada a uma seringa para aspirar algumas células de um tumor ou nódulo. A biópsia por PAAF não é usada para áreas anormais na boca ou na garganta, mas pode ser usada para um nódulo (massa) no pescoço, que pode ser sentido ao exame físico ou visto em uma tomografia computadorizada. Assim, com essa análise é possível descobrir a causa de um nódulo ou massa cervical, sendo fundamental para o diagnóstico de metástases cervicais, ajudando no estadiamento e orientando o melhor tratamento (PARASURAMAN et al., 2020).

- Biópsia incisional: é a biópsia propriamente dita, sendo necessário a excisão de um pequeno pedaço de tecido da área suspeita, sendo este o tipo mais comum de biópsia usada para verificar alterações na cavidade oral e orofaríngeo. A biópsia pode ser feita no consultório médico ou na sala de operações, dependendo da localização do tumor e tolerabilidade do paciente ao procedimento (MENEGON et al, 2021).

Após a publicação da última Classificação de Tumores Malignos (*Classification of Malignant Tumours*) TNM (2017), que considera estadiamento e prognósticos divergentes conforme o status da infecção para o HPV, a identificação da infecção pelo HPV é de fundamental importância para diagnósticos dos cânceres orofaríngeos. Este status de infecção é objeto de estudo desta pesquisa. Logo, tendo por base as informações obtidas com exame físico, biópsia e estudos complementares, pode-se por fim estadiar este indivíduo, individualizando o melhor tratamento para o mesmo, conforme quadro 1.

Tabela 2 – Graduação T da classificação do TNM para tumores de orofaringe HPV negativo

<b>TUMORES DE OROFARINGE HPV NEGATIVO</b>	
<b>CATEGORIA</b>	<b>CRITÉRIO</b>
<b>Tx</b>	Tumor não pode ser acessado/identificado
<b>Tis</b>	Carcinoma In Situ
<b>T1</b>	Tumor menor que 2 cm
<b>T2</b>	Tumor entre 2 e 4 cm
<b>T3</b>	Tumor maior que 4 cm ou extensão à face lingual da epiglote
<b>T4</b>	Tumor moderadamente avançado ou avançado localmente
<b>T4a</b>	Tumor moderadamente avançado: Tumor invade à laringe, músculos intrínsecos da língua, pterigoide medial, palato duro ou mandíbula.
<b>T4b</b>	Tumor avançado localmente: Tumor invade o músculo pterigoide lateral, pterigoide, lateral da nasofaringe, base de crânio ou encarcera à artéria carótida.

Fonte: TNM, 2017

De acordo com a classificação do TNM, tumores de orofaringe graduam-se em uma escala de gravidade conforme o seu tamanho, onde tumores classificados T1 são tumores pequenos e iniciais, enquanto os tumores T4, são tumores avançados. É notado que tumores considerados na subcategoria T4b são considerados irressecáveis cirurgicamente, sendo encaminhados ao tratamento clínico (ROSEN; SAPRA, 2021).

Tabela 3 – Graduação N da classificação do TNM para tumores de orofaringe HPV negativo

<b>TUMORES DE OROFARINGE HPV NEGATIVO</b>	
<b>CATEGORIA</b>	<b>CRITÉRIO</b>
<b>Nx</b>	Linfonodos regionais não pode ser acessado/identificado
<b>N0</b>	Sem linfonodos regionais metastáticos
<b>N1</b>	Linfonodo ipsilateral, < 3 cm, sem extravasamento extracapsular
<b>N2a</b>	Linfonodo ipsilateral, entre 3 e 6 cm, sem extravasamento extracapsular
<b>N2b</b>	Múltiplos linfonodos metastáticos, ipsilaterais, menores que 6 cm, sem extravasamento extracapsular
<b>N2c</b>	Múltiplos linfonodos metastáticos, bilaterais ou contralaterais, menores que 6 cm, sem extravasamento extracapsular
<b>N3</b>	Linfonodos metastático > 6cm sem extravasamento extracapsular ou de qualquer tamanho, com extravasamento extracapsular
<b>N3a</b>	Linfonodos metastático > 6cm sem extravasamento extracapsular
<b>N3b</b>	Linfonodo metastático com extravasamento extracapsular

Fonte: TNM, 2017

Seguindo a classificação do TNM, como na tabela 3, verifica-se que a gravidade está conforme o comprometimento metastático linfonodal dos gânglios cervicais. Novamente, a graduação é baseada no tamanho dos linfonodos acometidos, porém acrescentam-se informações quanto à lateralidade das metástases, visto que tumores contralaterais ou bilaterais sugerem doença mais agressiva. Outro dado inferido na tabela é a presença de extravasamento capsular no linfonodo acometido, onde a sua presença, independentemente do tamanho do linfonodo, já sugere uma doença mais avançada (ROSEN; SAPRA, 2021).

Entretanto, a mudança realizada nesta graduação a partir de 2016 é advinda dos estudos de seguimento de tratamento com tumores que possuem sorologia para HPV positiva, denotando caráter menos agressivo e melhor responsivo destas afecções (NAUTA et al., 2018; O’SULLIVAN et al., 2016) que ficam distribuídas conforme Tabela 4.

Tabela 4 – Graduação T da classificação do TNM para tumores de orofaringe HPV positivo

TUMORES DE OROFARINGE HPV POSITIVO	
CATEGORIA	CRITÉRIO
<b>T0</b>	Tumor não identificado
<b>T1</b>	Tumor menor que 2 cm
<b>T2</b>	Tumor entre 2 e 4 cm
<b>T3</b>	Tumor maior que 4 cm ou extensão à face lingual da epiglote
<b>T4</b>	Tumor moderadamente avançado: Tumor invade à laringe, músculos intrínsecos da língua, pterigoide medial, palato duro, mandíbula ou além.

Fonte: TNM, 2017

Nota-se o desaparecimento da graduação T4a/b da consideração de tumores avançados localmente, uma vez que esses tumores possuem boa resposta à quimioterapia e radioterapia (WITTEKINDT; KLUSMANN, 2016). Este ‘*down-staging*’ também foi observado em relação ao N, conforme Tabela 5.

Tabela 5 – Graduação N da classificação do TNM para tumores de orofaringe HPV positivo

<b>TUMORES DE OROFARINGE HPV POSITIVO</b>	
<b>CATEGORIA</b>	<b>CRITÉRIO</b>
<b>Nx</b>	Linfonodos regionais não pode ser acessado
<b>N0</b>	Sem linfonodos regionais metastáticos
<b>N1</b>	Um ou mais linfonodo ipsilateral, nenhum maior que 6 cm
<b>N2</b>	Linfonodos contralaterais ou bilaterais, nenhum maior que 6 cm
<b>N3</b>	Linfonodo(s) maiores que 6 cm

Fonte: TNM, 2017

A simplificação do seu estadiamento denota uma melhor resposta do tratamento (LOURENÇO et al., 2007), e pode-se pensar em uma doença totalmente diversa do câncer de orofaringe HPV negativo, porém leva-se em consideração o acometimento da primeira por indivíduos mais jovens, potencialmente sem comorbidades e com melhor acesso ao serviço de saúde (FIORILLO et al., 2021).

O estadiamento com base no TNM dita o tratamento a ser estabelecido, e visto que a infecção pelo HPV muda completamente o prognóstico, o diagnóstico desta infecção é de fundamental importância.

## 2.10 DIAGNÓSTICO DO HPV

A determinação da infecção pelo HPV no câncer de cavidade oral e orofaringe é fundamental para definição da estratégia terapêutica e o prognóstico dos indivíduos acometidos por estas patologias (FUNG et al., 2017; PAI; WESTRA, 2009), por isso a testagem e o diagnóstico são recomendados (FIORILLO et al., 2021).

A importância da identificação do HPV já foi estabelecida em pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe, porém ainda não há consenso quanto às técnicas mais adequadas para determinação viral (QUREISHI et al., 2017). Atualmente, uma grande variedade de métodos é utilizada, incluindo detecção de DNA viral por reação em cadeia da polimerase (PCR) e detecção de p16 por imuno-histoquímica (BENZERDJEJ et al., 2021).

Os métodos de detecção do HPV podem ser divididos em 2 grupos: testes diretos e indiretos. Entre os primeiros podemos destacar a PCR, a hibridização *in situ*, o *Southern*

*Blotting Assay* e o teste de captura híbrida II (HCII), onde a presença do vírus é detectada pela identificação do DNA viral no *in loco*, no espécime tumoral adquirido pela biópsia. Dentre estes, a PCR é considerada o teste padrão-ouro para determinar a presença de infecção por HPV (ABREU et al., 2012). Já os indiretos, ao qual se destaca, a pesquisa do P16 por imunohistoquímica, irá supor a presença do vírus pela detecção por uma reação de imunofluorescência de produtos secundários do HPV (BENZERDJEB et al., 2021).

A PCR é um sistema sensível, altamente disponível, método rápido e econômico, e pode ser facilmente aplicado em estudos epidemiológicos. Ao usar a PCR, o HPV-DNA pode ser amplificado e hibridizado com sondas específicas, permitindo detecção e identificação do(s) tipo(s) oncogênico(s) mais frequentes (ABREU et al., 2012).

Além disso, tecidos frescos congelados, embebidos em parafina, fixados e formalina, escovação da cavidade oral ou qualquer fluido corporal podem ser usados para PCR diagnóstica de HPV (AKBAR et al., 2019). Diagnósticos de câncer de cavidade oral e orofaringe relacionados ao HPV realizados por meio do PCR geralmente revelam a presença de tipos de vírus de alto risco 16,18,31,33 e 35 em números de cópias altas nos núcleos de células malignas, integrados ou em formas episomais (AKBAR et al., 2019; ABREU et al., 2012).

As principais vantagens do uso da PCR para detectar o HPV são uma sensibilidade muito alta (ABREU et al., 2012; HARLÉ et al., 2018), no entanto, mesmo quando a PCR é considerada altamente reprodutível e eficaz, existem algumas discrepâncias entre os resultados obtidos, principalmente devido a diferenças no uso de conjuntos de primers, protocolos e tipos de tecido (tecido fresco congelado ou amostra fixada em formalina e embebida em parafina); por exemplo, a amplificação por PCR é mais eficaz quando o tecido congelado é usado (DOUTOR et al., 2007; JAIN et al., 2008; MES et al., 2020; ABREU et al., 2012).

Como parte dos testes indiretos de detecção do HPV, a imuno-histoquímica pode detectar a presença de proteínas, particularmente a proteína p16, hiperexpressa na infecção pelo HPV, através de anticorpos marcados. Um resultado é considerado positivo quando o núcleo celular é corado, independentemente da coloração citoplasmática. Amostras de saliva podem ser usadas com esta técnica com sensibilidade de 77% (IC95% 54-91%) e especificidade de 94% (IC95% 77-99%), respectivamente, qualquer que seja o local do tumor positivo (WASSERMAN et al., 2017).

A coloração imuno-histoquímica contra a proteína p16 é um método de excelente custo-benefício para diagnosticar a infecção por HPV de alto risco em tecidos tumorais, no entanto, outros processos podem levar à superexpressão de p16, como por exemplo, inflamação, regeneração e mutações da proteína p53 (AUGUSTIN; JG; et al. 2020). Este teste, cuja sensibilidade e especificidade da imunocoloração pode variar entre aproximadamente 80-98% dependendo do estudo, considerado adequado pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP) para ser usado como um marcador da infecção pelo HPV (CASTELLSAGUÉ, X.; et.al, 2016).



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

- Investigar a infecção por HPV nos pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral e orofaringe atendidos em hospital terciário especializado no tratamento de câncer da cidade de Salvador, Bahia.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Determinar a prevalência do HPV nos pacientes com diagnóstico de neoplasia da cavidade oral e orofaringe;
- Analisar o resultado da imuno-histoquímica com pesquisa do 16 em peças de biópsia dos indivíduos com diagnóstico de câncer de cavidade oral e orofaringe;
- Identificar fatores de risco e características clínicas dos indivíduos com diagnóstico de câncer de cavidade oral e orofaringe HPV +.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo observacional descritivo, tendo como critérios de inclusão pessoas residentes no estado da Bahia, maiores de 18 anos, que foram encaminhadas para diagnóstico, estadiamento e/ou tratamento de carcinoma de orofaringe ou cavidade oral no Hospital Aristides Maltez (HAM) - Hospital terciário especializado no tratamento de câncer, localizado em Salvador-BA, no período de 2017 a 2020. Como critérios de não-inclusão, estão indivíduos portadores de outras neoplasias concomitantes e pacientes cujas características clínicas não estejam de acordo com a suspeita diagnóstica inicial.

O projeto e emenda foram aprovados em Comitê de Ética da Faculdade de Farmácia (UFBA), com número CAAE 16933819.3.0000.8035, em 28 de março de 2021 e no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HAM. Houve dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido uma vez que os dados foram coletados dos sistemas eletrônicos do HAM. Os dados coletados foram armazenados de forma a manter o sigilo das informações.

#### 4.1.1 DESENHO E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O desenho do estudo incluía inicialmente a coleta de amostras de saliva e swab de peças tumorais para posterior análise por PCR (Reação em cadeia da Polimerase), porém com o advento da pandemia do novo coronavírus algumas mudanças foram necessárias para que prosseguíssemos com o estudo. A quantidade de pacientes que conseguiam chegar às consultas foi reduzida drasticamente devido ao impedimento de transportes públicos intermunicipais, a coleta e processamento de amostras foi impossibilitada devido ao fechamento do laboratório da Faculdade de Farmácia da UFBA e a coleta de amostras de saliva em cavidade oral e orofaringe aumentavam a exposição dos pesquisadores à secreções de vias aéreas, potenciais contaminantes para o SARS-COV-2.

Por isso, o atual modelo deste estudo foi pensado como forma de retratar a prevalência da infecção pelo HPV dos pacientes já atendidos no hospital de maneira retrospectiva e através da pesquisa do p16, conforme detalho previamente, na base de dados disponível, desde a sua implantação até os dias atuais.

## 4.2 COLETA DE DADOS

A coleta foi realizada mediante análise dos prontuários e ficha cirúrgica do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HAM, coletando-se dados sociodemográficos, clínicos e resultados do laudo de imuno-histoquímica, no qual se avaliou a expressão de p16. Entre as variáveis analisadas estão: sexo, idade, cor, profissão, endereço, consumo de álcool, carga tabágica, diagnóstico do tipo de carcinoma, seu estadiamento, tamanho do tumor e presença de HPV através da expressão de p16.

A partir dos pacientes que fizeram os exames de p16, durante o período de 2017-2021, independentemente dos resultados, foram conseguidos 919 indivíduos. Destes, 875 eram provenientes de amostras de carcinoma de colo uterino e outros sítios que não estavam dentro do escopo da presente pesquisa, que foram excluídos. Dos 44 restantes, foram observados os sítios de malignidade, cuja inclusão considerou somente os carcinomas de cavidade oral e orofaringe.

Em relação à profissão, para fins de análises, foram agrupadas as ocupações segundo classificação da Classificação Brasileira de Ocupações (CBO), documento emitido e regulado pelo Ministério do Trabalho e que retrata a realidade das profissões do mercado de trabalho brasileiro, instituída com base legal na Portaria nº 397, de 10.10.2002 (BRASIL, 2021).

Em relação ao tabagismo, que segundo a OMS é considerado o ato de consumir cigarros ou outros produtos que contenham tabaco, cuja droga ou princípio ativo é a nicotina, e foi categorizado por Urdapiletta-Herrera em 2010, pelo índice de ‘maços-ano’. Tal número é obtido multiplicando-se o número de cigarros por dia pelo número de anos que um indivíduo fumou e dividindo o produto pela constante 20 (que é o conteúdo de um maço). O número resultante foi expresso como um índice e é interpretado como maior consumo cumulativo quanto maior o número resultante. Os pacientes foram categorizados em tabagismo moderado quando o índice era menor ou igual a 20 e tabagismo pesado quando o índice era maior ou igual a 21 (URDAPILETTA-HERRERA, EC, et cols; 2010). Diferente desta escala utilizada por Urdapiletta-Herrera, categorizamos os indivíduos do nosso estudo em fumantes, ex-fumantes e indivíduos que nunca fumaram, por não conseguir calcular o índice de maços-ano com base nos dados constantes nos prontuários dos pacientes.

Os dados foram tabulados e armazenados de acordo com suas variáveis em banco de dados, utilizando o programa Excel 2010 (Microsoft).

#### 4.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS DOS DADOS

As análises de distribuição das variáveis quantitativas (idade, tempo) foram realizadas usando os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Na análise descritiva dos dados, foram calculadas medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão, amplitude, percentis). Foram utilizados os testes T *Student* (ou Mann Whitney para dados não paramétricos) para estudo de associação entre as variáveis numéricas e teste Qui-quadrado (ou Exato de Fischer) para associação de proporções entre variáveis qualitativas/catóricas. Para análise de correlação, foi utilizado o teste de Pearson (ou Spearman para dados não paramétricos). Foram considerados valores estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . Para análise estatística, foi utilizado o programa SSPS versão 20.0.

A regressão logística múltipla foi aplicada para comparar o status do HPV (variável dependente) com fatores de risco (tabagismo, etilismo, idade e diagnóstico - variáveis independentes) em pacientes com carcinoma de orofaringe. O nível de significância adotado em todas as análises foi de 5% com um intervalo de confiança de 95%.

## 5 RESULTADOS

Foram obtidos dados de 39 pacientes com carcinoma de orofaringe, dos quais 43,3% (17) tinham idade acima de 60 anos, 79,5% (31) eram masculinos e 97,5% (38) eram negros ou pardos. Em relação à profissão, agricultores perfaziam a maior parte dos indivíduos da pesquisa (41,7% - 15) (Tabela 6). Não houve diferença estatística entre os pacientes segundo a expressão de p16/presença de HPV.

Tabela 6. Variáveis sociodemográficas de pacientes com carcinoma de boca/orofaringe, atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de 2017 a 2021, de acordo com a presença de HPV, verificada através da expressão de p16

VARIÁVEIS	TOTAL N (%)	HPV + N (%)	HPV – N (%)	<i>P VALOR</i>
<b>SEXO</b>				
FEMININO	8 (20,5)	2 (20,0)	6 (20,7)	0,67
MASCULINO	31 (79,5)	8 (80,0)	23 (79,3)	
<b>IDADE</b>				
<60	22 (56,4)	3 (30,0)	19 (65,5)	0,05
≥60	17 (43,6)	7 (70,0)	10 (34,5)	
<b>ETNIA</b>				
BRANCO	1 (2,6)	1 (10,0)	-	-
PARDO	34 (87,2)	7 (70,0)	27 (93,1)	
PRETA	4 (10,3)	2 (20,0)	2 (6,9)	
<b>RESIDÊNCIA</b>				
SALVADOR	13 (34,2)	3 (30,0)	10 (34,5)	0,53
INTERIOR	25 (65,8)	7 (70,0)	18 (62,1)	
<b>PROFISSÃO</b>				
TÉCNICO	4 (11,1)	1 (10,0)	3 (11,1)	0,87
COMÉRCIO	12 (33,3)	4 (40,0)	8 (29,6)	
AGRICULTOR	15 (41,7)	3(30,0)	12 (44,4)	
DONA DE CASA	5 (13,9)	1 (10,0)	4 (14,8)	
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>10</b>	<b>29</b>	

\*Os valores de p foram calculados com o teste exato de Fisher

Quanto aos dados clínicos e fatores de exposição relacionados ao carcinoma de orofaringe, observou-se que a maioria dos pacientes eram tabagistas ou já fumaram (27, 69,2%) e etilistas (29, 74,4%). Nota-se que 3 indivíduos foram classificados como TX, onde não é possível estimar o tamanho do tumor primário, por isso dado discrepante em relação ao número total no item estadiamento. A maioria deles também teve diagnóstico de carcinoma de orofaringe (24; 61,5%), com estadiamento III, IVa ou IVb (28; 77,8%), tamanho do tumor classificado em T3 e T4 (18; 52,9%) e expressão de p16 negativa, ou seja, negativos para HPV por esse método de diagnóstico (29; 74,4%), sem diferença estatística entre os grupos quando categorizados em relação à presença ou não do HPV (expressão de p16) (Tabela 7).

Tabela 7 - Variáveis clínica dos pacientes com carcinoma de boca/orofaringe, atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de 2017 a 2021, de acordo com a presença de HPV, verificada através da expressão de p16

Variáveis	TOTAL N (%)	HPV + N (%)	HPV – N (%)	P valor
<b>Tabagismo</b>				
<b>Sim/Ex-Usuário</b>	27(69,2)	8 (80,0)	19 (65,5)	0,33*
<b>Não</b>	12(30,8)	2 (20,0)	10 (34,5)	
<b>Etilismo</b>				
<b>Sim/Ex-usuário</b>	29(74,4)	9 (90,0)	20 (69,0)	0,18*
<b>Não</b>	10(25,6)	1 (10,0)	9 (31,0)	
<b>Diagnóstico</b>				
<b>Cavidade Oral</b>	7(17,9)	1 (10,0)	6 (20,6)	0,82*
<b>Orofaringe</b>	25(64,2)	7 (70,0)	18 (60,2)	
<b>Outro</b>	7(17,9)	2 (20,0)	5 (17,2)	
<b>Estágio Tumoral***</b>				
<b>Estágio 0 - I - II</b>	8 (22,2)	2 (22,2)	6 (22,2)	0,66*
<b>Estágio III – Iva - IVb</b>	28 (77,8)	7 (77,8)	21 (77,8)	
<b>Tamanho****</b>				
<b>T0 -T2</b>	16 (47,1)	4 (44,4)	12 (48,0)	0,58*
<b>T3-T4</b>	18 (52,9)	5 (55,6)	13 (52,0)	
<b>HPV (p16)</b>				

<b>Sim</b>	10(25,6)	10 (100)	-	-
<b>Não</b>	29(74,4)	-	29 (100)	

\*Fisher's test;  $p < 0,05$ .

\*\*\* Estágio tumoral desconhecido (n=3): sem informação disponível no prontuário

\*\*\*\* Tamanho TX (n=4) – Sítio primário não disponível para medição.

A média de idade dos participantes foi  $57,3 \pm 11$ . Os pacientes com carcinoma de orofaringe ou cavidade oral e HPV (p16 positivo) apresentaram idade mais avançada ( $63,0 \pm 10$ ) quando comparados aos HPV negativos ( $55,4 \pm 11$ ) ( $p=0,03$ ; Mann-Whitney) (Gráfico 1).

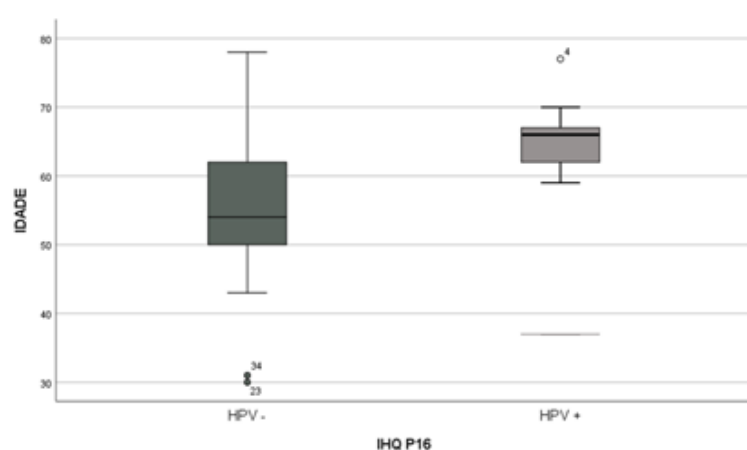


Gráfico 1. Distribuição da idade entre os portadores de carcinoma de orofaringe, divididos em grupos segundo a presença de HPV pela expressão de p16 ( $p=0,03$ ; Mann-Whitney).

Também foram avaliados o estadiamento e tamanho do tumor de acordo com os hábitos de uso de álcool e tabaco pelos pacientes, estando na categoria “bebe e fuma” aqueles que fazem ou fizeram, no passado, uso das duas substâncias de forma concomitante, e na categoria “(Talvez) Bebe ou fuma” aqueles que usam ou usaram apenas uma das substâncias ou que não tem histórico de uso de nenhuma das duas, possibilitando assim uma análise do efeito sinérgico do cigarro e da bebida juntos (Tabela 8). Desta forma, percebeu-se que 90,5% daqueles que bebem e fumam, concomitantemente, apresentam estadiamento mais avançado do tumor ( $p=0,03$ ; Teste exato de Fisher).

Tabela 8 - Consumo de tabaco e álcool reportado pelos pacientes com carcinoma de boca/orofaringe, atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de 2017 a 2021, e sua relação com estadiamento tumoral

Variável	(Talvez) Bebe ou Fuma	Bebe e Fuma	P
<b>Estadiamento**</b>			
Estágio 0 – I – II	6 (40,0)	2 (9,5)	<b>0,03*</b>
Estágio III – Iva – Ivb	9 (60,0)	19 (90,5)	
<b>Tamanho***</b>			
T0 -T2	9 (64,3)	7 (35,0)	0,58*
T3-T4	5 (35,7)	13 (65,0)	

\*Os valores de p foram calculados com o teste exato de Fisher ( $p < 0,05$ )

\*\* Estadiamentos sem preenchimento nos prontuários

\*\*\* Tamanhos TX – não contabilizados na tabela

Foi possível observar que à medida que a idade aumenta, a tendência é que o estágio do tumor também seja maior, para aqueles pacientes HPV negativos ( $r=0,397$ ;  $p = 0,04$ ; Spearman) (Gráfico 2). O mesmo não foi observado no grupo HPV positivo ( $r=-0,229$ ;  $p = 0,32$ ; Spearman).

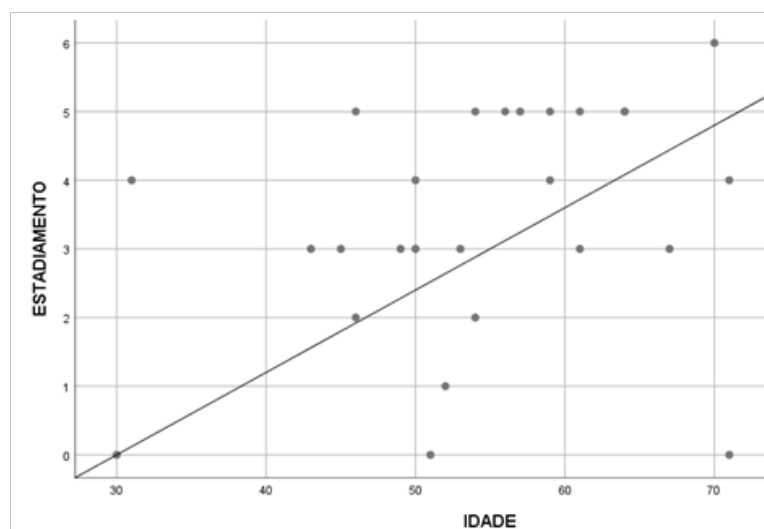




Gráfico 2 – Correlação entre estadiamento do tumor e idade para pacientes HPV negativos portadores de carcinoma de orofaringe atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de 2017 a 2021, e sua relação com estadiamento tumoral

Foi feita uma análise multivariada para avaliar se os pacientes HPV positivos teriam alguma associação, de forma independente, com os fatores tabagismo, etilismo, idade e diagnóstico. Não houve associação significativa entre a variável HPV+ e as variáveis consideradas (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise multivariada dos pacientes HPV +, atendidos no Hospital Aristides Maltez, no período de 2017 a 2021, em relação aos fatores tabagismo, etilismo, idade e sítio de diagnóstico

		<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>WALD TEST</b>	<b>DF</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>
<b>ESTADIAMENTO</b>	T0-T2	0,300	0,977	0,94	1	0,8525	1,35
	T3-T4	0	.	.	0	.	.
<b>TABAGISMO</b>	Não	-0,32	1,025	0,001	1	0,975	0,968
	Sim	0	.	.	0	.	.
<b>ETILISMO</b>	Não	1,35	1,228	1,253	1	0,263	3,953
	Sim	0	.	.	0	.	.
<b>IDADE</b>	<60 anos	1,266	,885	2,025	1	0,155	3,545
	>60 anos	0	.	.	0	.	.
<b>SÍTIO</b>	Cavidade Oral	0,298	1,093	0,75	1	0,785	1,348
	Orofaringe	0,594	1,584	0,140	1	0,708	1,810

SE: Standart Error; OR: Odds ratio; DF: graus de liberdade;  $p < 0,05$  para significância estatística

## 6 DISCUSSÃO

A infecção pelo HPV vem ganhando importância na carcinogênese dos tumores de cavidade oral e orofaringe, e sua presença avaliada pela detecção pela proteína p16 por imuno-histoquímica foi detectada, neste estudo, em 25,6% dos casos. Tal frequência, se assemelha ao encontrado na região central do país, em Goiás (25,6%), em 2017 por *Petito e colaboradores*, e também ao encontrado na região sudeste, em São Paulo (23,2%), por *Tristão e colaboradores*, em 2012. Contudo, esta frequência não encontra semelhança em relação aos estudos realizados em países desenvolvidos, como observado por *Mehanna e colaboradores*, em 2013, que determinou uma prevalência de 72,2%, na América do Norte e Europa (*MEHANNA, 2013*). *Mirghani et al (2019)* identificou uma prevalência de 43,1% de amostras com hiperexpressão da proteína p16, método semelhante ao do nosso estudo, para determinar a infecção pelo HPV em indivíduos com câncer de orofaringe na França.

Um estudo populacional dinamarquês, perfazendo 18 anos de estudo, identificou 2169 pacientes com câncer orofaríngeo, atendidos em hospitais públicos universitários do país, nos quais 55% dos pacientes foram positivos para a infecção por HPV (*ZAMANI, 2020*). *Valls-Ontañón e colaboradores* pesquisando no Hospital Vall d'Hebron, na cidade de Barcelona, Espanha, entre dezembro de 2000 à dezembro de 2011, identificou 155 pacientes com diagnóstico de câncer orofaríngeo, onde apenas 26 pacientes (12,6%) foram identificados com HPV +, pela pesquisa da proteína p16 (*VALLS-ONTAÑÓN, 2017*).

*Anantharama e colaboradores*, em 2017, conduziram um estudo grande multicêntrico envolvendo centros dos EUA, Itália, Reino Unido e Brasil, padronizando o método de análise, detectou prevalências divergentes quanto à presença do HPV em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço, sendo 59,3% HPV para as amostras de pacientes americanos, 31,1% nos pacientes europeus, enquanto os pacientes brasileiros tiveram a menor taxa de detecção do HPV, totalizando apenas 4,1% (*ANANTHARAMA, 2017*). Parte desta divergência pode ser explicada devido à heterogeneidade do sítio tumoral, uma vez que segundo *Combes*, a probabilidade de um câncer da cavidade oral, laringe ou hipofaringe pode ser até cinco vezes menor do que a do câncer orofaríngeo (*COMBS; FRANCHESCHI, 2017*). Esta diferença pode ser verificada em nosso estudo, visto que 70% dos cânceres identificados como HPV + estavam localizados na orofaringe, enquanto

10% dos casos localizavam-se em cavidade oral, e 20% em outros sítios, embora não tenha sido verificado significância estatística ( $p = 0,82$ ).

A distribuição entre homens e mulheres seguiu de acordo com o encontrado na literatura e corrobora os dados do INCA (2020), que relata que estes cânceres de orofaringe e cavidade oral são mais frequentes em homens que em mulheres. Neste estudo, foi observado que 20,5% das pacientes eram mulheres enquanto 79,5% eram homens, independentemente de serem HPV positivos e negativos, assim mantendo-se essa mesma proporção nesses grupos (DEMATHE et al., 2011; DE ABREU et al., 2018; GIRARDI et al., 2020). Segundo Gillison et al., 2012, homens têm maior prevalência por infecção por HPV do que mulheres (aproximadamente 11% vs 3%) e de infecção por HPV de alto risco, (aproximadamente 7% vs 1,5%), e a distribuição nos demais estudos disponíveis demonstram proporções semelhantes na divisão por gênero (JANECKA-WIDŁA et al., 2019).

Neste estudo o grupo com carcinoma de orofaringe e cavidade oral HPV positivo apresentou maior média de idade, com significância estatística ( $p = 0,05$ ), assim como visto por Girardi, em 2020, no Sul do Brasil. Este achado diverge do relatado na literatura mundial, onde os tumores relacionados à infecção pelo HPV são mais prevalentes em indivíduos com idade inferior a 60 anos (GILLISON, et al., 2015; MIRGHANI, et al., 2019; ZAMANI, et al., 2020).

As variáveis etnia e localidade não demonstraram diferença estatística entre os grupos de portadores de carcinoma de orofaringe e cavidade oral HPV positivos ou negativos. Porém, em relação à variável profissão, notou-se que grande parte dos indivíduos do estudo trabalham como agricultores ou atividades ligadas à vida rural, o que corrobora o dado da PNS (Pesquisa Nacional de Saúde), de 2019, onde mostra uma proporção maior de indivíduos fumantes de tabaco maiores de 18 anos em indivíduos de áreas rurais (13,7%) discretamente aumentado em relação às áreas urbanas (12,4%) (INCA, 2020).

O nosso estudo demonstrou a população de estudo, em sua maioria possuem tumores de cavidade oral e orofaringe HPV negativos (74,35%), sendo que os tumores HPV positivos contabilizam 25,65%. Gillison et al, demonstrou proporção de 20,9% de cânceres orofaríngeos HPV + em população americana, analisando amostras prévias à 1990, com mudança desta proporção para 65,4% de positividade para o HPV

quando foram analisadas amostras de câncer orofaríngeo obtidas após os anos 2000 (GILLISON, et al., 2015), demonstrando uma clara transição epidemiológica em relação aos fatores de riscos associados à carcinogênese destes tumores. Igual transição foi observada por um aumento no número de cânceres de orofaringe HPV positivo, descrito de 1995 a 2010, de 20,2% para 63,5%, em oito centros na Austrália, segundo estudo de Hong (HONG, et al., 2015). Já Habbous et al. estimou que a prevalência de câncer orofaríngeo HPV + em seis centros canadenses aumentou de aproximadamente 47% em 2000 para cerca de 74% em 2012.

Diante do exposto, podemos afirmar que a proporção de infecção pelo HPV nos cânceres de orofaringe e cavidade oral em nossa população se assemelha ao de países desenvolvidos antes dos anos 2000, ainda associados aos fatores de risco clássicos, como tabagismo e etilismo. Esta informação é corroborada pelo achado do nosso estudo, visto que o hábito de tabagismo estava presente tanto no grupo HPV +, quanto no grupo HPV -, totalizando 80% e 65,5%, respectivamente. Para o hábito de etilismo, outro fator de risco considerado clássico, nosso estudo demonstrou uma proporção de 90% de indivíduos etilistas nos pacientes HPV +, enquanto uma proporção de 69% de indivíduos com este hábito entre os pacientes HPV -.

O presente estudo também encontrou dados significantes ao analisar os hábitos de tabagismo e etilismo, em concomitância, associado aos graus mais avançados tumorais. McDermott e Bowles afirmam que tabagismo, incluindo cigarros, charutos ou cachimbos, aumenta o risco do carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço em 5 a 25 vezes com uma relação de dose clara entre a duração e quantidade de uso de cigarros e incidência de câncer (McDERMOTT, J; BOWLES, D; 2019). Álcool independentemente dobra o risco do desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço, e o uso concomitante com tabaco é considerado sinérgico. Nos EUA, o risco de câncer de cabeça e pescoço relacionado ao álcool e tabagismo é amplificado em afro-americanos e aqueles com status socioeconômico mais baixo (McDERMOTT, J; BOWLES, D; 2019; VOLTZKE et al.; 2019).

Neste estudo, observou-se que a maioria dos pacientes que bebiam e fumavam tinham seu estágio de tumor mais avançado, possuindo no mínimo o estágio III (tumor com mais de 4 cm nas maiores dimensões ou mais de 10 mm de profundidade de invasão ou com um linfonodo regional comprometido). Tal achado indica um pior prognóstico nestes indivíduos, como observado por Moro e colaboradores: em

relação à taxa de óbito dos pacientes com câncer de boca e orofaringe avançado, 49% morreram devido a estas patologias no período de 10 anos, sendo o tempo médio de sobrevivência de 4 anos (intervalo de confiança de 95% – IC95% 4,44-5,90) (MORO, J; et al, 2018).

Parte das informações sobre hábitos de vida, como carga tabágica, hábitos de etilismo, comportamento e orientação sexuais, hábitos sexuais, como prática de sexo por via oral, fundamentais para o melhor esclarecimento e caracterização da infecção pelo HPV nesta população de estudo, não foi possível ser obtida visto que as informações foram recuperadas retrospectivamente em prontuário clínico do referido hospital.

De todo modo, a infecção pelo HPV, apesar de não ser a principal causa de desenvolvimento de câncer de boca e orofaringe na nossa população, merece ser objeto de estudo e pesquisa, uma vez que melhor sobrevivência para os cânceres orofaríngeos HPV + em comparação com os HPV -, já tem sido descrita (FAKHRY et al. 2017; D'SOUZA 2016; MENG et al. 2018). Bem como alguns resultados de estudos de fase II sugerindo que doses de RT definitiva e adjuvante descalonadas ou regimes de quimioterapia reduzidos podem fornecer resultados oncológicos precoces comparáveis entre pacientes apropriadamente selecionados (BIGELOW, E; SEIWERT, T; FAKHRYA, C; 2020).

O achado de níveis de prevalência de infecção pelo HPV na nossa população assemelha-se à de países desenvolvidos há cerca de 20 anos atrás, possibilita ao desenvolvimento de estratégias para prevenção da infecção pelo HPV, dentre as quais a imunização. Existem dados pré-clínicos que apoiam a vacinação contra o HPV em câncer de cabeça e pescoço, como, camundongos vacinados contra HPV eram imunes ao desenvolvimento de pseudovírus HPV oral, indivíduos tratados com vacina contra o HPV expressaram altos níveis de anticorpos para a neutralização do HPV em sua saliva, bem como, estudo com mulheres na Costa Rica demonstrou que a vacinação contra o HPV 16/18 foi associada com uma redução de 93% na prevalência de HPV oral 16/18, quatro anos após vacinação (McDERMOTT, J; BOWLES, D; 2019).

## 7 CONCLUSÃO

A maioria dos casos de câncer de cavidade oral e orofaringe, na nossa população, não está associado ao HPV, sendo associado aos fatores clássicos, como tabagismo e etilismo. Indivíduos com diagnóstico de câncer de cavidade oral e orofaringe associados aos HPV, foram estatisticamente significantes mais velhos que àqueles HPV negativos. Os achados relativos à infecção pelo HPV e o câncer de cavidade oral e orofaringe encontrados no nosso estudo é concordante com o encontrado na literatura mundial. Entretanto, a prevalência da infecção pelo HPV assemelha-se à de países desenvolvidos há cerca de 20 anos atrás, sinalizando que políticas públicas podem ser desenvolvidas no sentido de promoção da informação e prevenção da infecção pelo HPV, por meio da imunização e educação sexual.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, A. L. P.; SOUZA, R. P.; GIMENES, F.; CONSOLARO, M. E. L. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. **Virology Journal**, v. 9, p. 262, 6 nov. 2012. DOI 10.1186/1743-422X-9-262. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507852/>. Acesso em: 19 set. 2021.

ACS, A. C. S. **HPV and Cancer**. 2021a. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/hpv/hpv-and-cancer-info.html>. Acesso em: 19 set. 2021.

ACS, A. C. S. **Risk Factors for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers**. 2021b. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. Acesso em: 19 set. 2021.

ACS, A. C. S. **Tests for Oral Cavity (Mouth) and Oropharyngeal (Throat) Cancers**. 2021c. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>. Acesso em: 19 set. 2021.

AKBAR, W.; RAUF, S.; RIU, D. S.; CHALID, S. M. T. Concordance of Human Papillomavirus Type 16 and 18 in Cervical and Oral Specimen of Cervical Cancer Patients: **Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology**, , p. 69–73, 21 jan. 2019. DOI 10.32771/inajog.v7i1.817. Disponível em: <http://inajog.com/index.php/journal/article/view/817>. Acesso em: 19 set. 2021.

ANDRADE, J. O. M.; SANTOS, C. A. de S. T.; OLIVEIRA, M. C. Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 894–905, dez. 2015. DOI 10.1590/1980-5497201500040017. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2015.v18n4/894-905/pt/>. Acesso em: 19 set. 2021.

BIDINOTTO, A. B.; KOPS, N. L.; BESSEL, M.; MARANHÃO, A. G. K.; MORENO, F.; PEREIRA, G. F. M.; VILLA, L. L.; WENDLAND, E. M. Prevalence of oral HPV infection in unvaccinated young adults in Brazil. **Oral Oncology**, v. 120, p. 105396, 1 set. 2021. DOI 10.1016/j.oraloncology.2021.105396. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837521002190>. Acesso em: 19 set. 2021.

BISHOP, J. A.; LEWIS, J. S.; ROCCO, J. W.; FAQUIN, W. C. HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck: An update on testing in routine pathology practice. **Seminars in Diagnostic Pathology, Immunohistochemistry 2015: Protein Correlates of Molecular Alterations and Predictive Testing**. v. 32, n. 5, p. 344–351, 1 set. 2015. DOI 10.1053/j.semmp.2015.02.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0740257015000143>. Acesso em: 19 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Rio de Janeiro, RJ, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 516, DE 17 DE JUNHO DE 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. Secretaria de Atenção à Saúde. Rio de Janeiro, RJ, 2015.

CALDIN, L. N.; MEDINA, L. A. C.; SILVA, R. A.; BARROS, L. M.; LIMA, M. M. de S.; MELO, G. A. A.; GALINDO NETO, N. M.; CAETANO, J. Á. Autoconceito e função do papel em pacientes com câncer de cabeça/pescoço. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 5 maio 2021. DOI 10.37689/acta-ape/2021AO00892. Disponível em:

<http://www.scielo.br/j/ape/a/D4dv9Y3djHjdbbTkLLgBs8D/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 19 set. 2021.

CASTRO, T. P. P. G.; FILHO, I. B. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 72, n. 2, p. 272–281, 1 mar. 2006. DOI 10.1016/S1808-8694(15)30068-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869415300689>. Acesso em: 19 set. 2021.

CHAKRABORTY, D.; NATARAJAN, C.; MUKHERJEE, A. **Chapter Six - Advances in oral cancer detection**. In: MAKOWSKI, G. S. (org.). *Advances in Clinical Chemistry*. [S. l.]: Elsevier, 2019. v. 91, p. 181–200. DOI 10.1016/bs.acc.2019.03.006. Disponível em:



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242319300265>. Acesso em: 19 set. 2021.

CHATURVEDI, A. K. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. **Head and Neck Pathology**, v. 6 Suppl 1, p. S16-24, jul. 2012. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0377-0>.

COLPANI, V.; FALCETTA, F. S.; BIDINOTTO, A. B.; KOPS, N. L.; FALAVIGNA, M.; HAMMES, L. S.; BENZAKEN, A. S.; MARANHÃO, A. G. K.; DOMINGUES, C. M. A. S.; WENGLAND, E. M. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 2, p. e0229154, 21 fev. 2020. DOI 10.1371/journal.pone.0229154. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229154>. Acesso em: 19 set. 2021.

CRISCUOLO, M. I.; MORELATTO, R. A.; BELARDINELLI, P. A.; MOSMANN, J. M.; CUFFINI, C.; LÓPEZ DE BLANC, S. A. Oral Human Papillomavirus: a multisite infection. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 25, n. 3, p. e425–e430, maio 2020. DOI 10.4317/medoral.23462. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211376/>. Acesso em: 19 set. 2021.

DE MARTEL, C.; PLUMMER, M.; VIGNAT, J.; FRANCESCHI, S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. **International Journal of Cancer**, v. 141, n. 4, p. 664–670, 15 ago. 2017. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>.

DEMARCO, M.; HYUN, N.; CARTER-POKRAS, O.; RAINE-BENNETT, T. R.; CHEUNG, L.; CHEN, X.; HAMMER, A.; CAMPOS, N.; KINNEY, W.; GAGE, J. C.; BEFANO, B.; PERKINS, R. B.; HE, X.; DALLAL, C.; CHEN, J.; POITRAS, N.; MAYRAND, M.-H.; COUTLEE, F.; BURK, R. D.; ... SCHIFFMAN, M. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. **EClinicalMedicine**, v. 22, p. 100293, 1 maio 2020. DOI 10.1016/j.eclinm.2020.100293. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537020300377>. Acesso em: 19 set. 2021.

DEMATHE, A. et al. Detecção do papilomavírus humano (HPV) em carcinoma espinocelular de lábio: correlação com aspectos clínicos e fatores de risco. **Rev Bras Epidemiol.** v.14 n.1 p.98-105. Dez. 2011.

FERREIRA, D. de C.; JR, V. M.; CUNHA, K. S. G.; JANINI, M. E. R.; CURVELO, J. A. da R. Enzimas citocromo P450 e sua correlação com os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de boca – um estado da arte. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 6, n. 2, p. 223–232, 1 jan. 2007. DOI 10.9771/cmbio.v6i2.4213. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4213>. Acesso em: 19 set. 2021.

FIORILLO, L.; CERVINO, G.; SURACE, G.; DE STEFANO, R.; LAINO, L.; D'AMICO, C.; FIORILLO, M. T.; METO, A.; HERFORD, A. S.; ARZUKANYAN, A. V.; SPAGNUOLO, G.; CICCÌ, M. Human Papilloma Virus: Current Knowledge and Focus on Oral Health. **BioMed Research International**, v. 2021, p. e6631757, 3 fev. 2021. DOI 10.1155/2021/6631757. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/6631757/>. Acesso em: 19 set. 2021.

FUNG, N.; FARAJI, F.; KANG, H.; FAKHRY, C. The role of human papillomavirus on the prognosis and treatment of oropharyngeal carcinoma. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 36, n. 3, p. 449–461, 1 set. 2017. DOI 10.1007/s10555-017-9686-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9686-9>. Acesso em: 19 set. 2021.

GALBIATTI, A. L. S.; PADOVANI-JUNIOR, J. A.; MANÍGLIA, J. V.; RODRIGUES, C. D. S.; PAVARINO, É. C.; GOLONI-BERTOLLO, E. M. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, p. 239–247, abr. 2013. DOI 10.5935/1808-8694.20130041. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/bjorl/a/7vctssymnG7ZjL6xc8XxgSb/?lang=pt>. Acesso em: 19 set. 2021.

Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. **JAMA.** 2012;307(7):693–703.

GIRARDI, F. M. et al. Prevalência da expressão de p16 no carcinoma epidermóide de orofaringe no sul do Brasil. **Cirurgia Oral, Medicina Oral, Patologia Oral e Radiologia Oral.** v.130 n.6 p.681-691. Dez. 2020.

GOMES, V. M. da S.; SARAIVA, W. B.; SILVA, P. F. N.; LEITE, R. A. Mortalidade brasileira por câncer de cavidade oral. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 16, n. 3, p. 164–166, 2018. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/360>. Acesso em: 19 set. 2021.

HALL, J. E.; HALL, M. E. Guyton & Hall - **Tratado de Fisiologia Médica**. 14a edição. [S. l.]: GEN Guanabara Koogan, 2021.

HARLÉ, A.; GUILLET, J.; THOMAS, J.; SASTRE-GARAU, X.; ROUYER, M.; RAMACCI, C.; GILSON, P.; DUBOIS, C.; DOLIVET, G.; LEROUX, A.; SALLERON, J.; MERLIN, J.-L. Evaluation and validation of HPV real-time PCR assay for the detection of HPV DNA in oral cytobrush and FFPE samples. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 11313, 27 jul. 2018. DOI 10.1038/s41598-018-29790-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29790-z>. Acesso em: 19 set. 2021.

INCA, I. N. de C. Introdução. 5 jun. 2019. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>. Acesso em: 19 set. 2021.

IRANI, S. New Insights into Oral Cancer—Risk Factors and Prevention: A Review of Literature. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 11, p. 202, 30 dez. 2020. DOI 10.4103/ijpvm.IJPVM\_403\_18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000242/>. Acesso em: 19 set. 2021.

KRUGER, M. et al. The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: a retrospective analysis of 88 patients and literature overview. **J Craniomaxillofac Surg**. v.42 n.07 p.1506-14. Out. 2014.

LEITE, R. B.; MARINHO, A. C. O.; COSTA, B. L.; LARANJEIRA, M. B. V.; ARAÚJO, K. D. T.; CAVALCANTI, A. F. M. A influência da associação de tabaco e álcool no câncer bucal: revisão de literatura. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, 12 fev. 2021. DOI 10.5935/1676-2444.20210001. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/jbpml/a/89C6bN8stqdQZWPCjj96Ghf/?lang=pt>. Acesso em: 19 set. 2021.

LOSI-GUEMBAROVSKI, R. et al. Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil. **Cad Saúde Pública**. v.25 n.02 p.393-400. Feb. 2009.

LOURENÇO, S. de Q. C.; SCHUELER, A. F.; CAMISASCA, D. R.; LINDENBLATT, R. de C.; BERNARDO, V. G. Classificações Histopatológicas para o Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Oral: Revisão de Sistemas Propostos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 325–333, 28 set. 2007. DOI 10.32635/2176-9745.RBC.2007v53n3.1800. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/1800>. Acesso em: 19 set. 2021.

LUCENA, E. E. de S.; MIRANDA, A. M.; ARAÚJO, F. A. da C.; GALVÃO, C. A. B.; MEDEIROS, A. M. C. de. Método de Coleta e a Qualidade do Esfregaço de Mucosa Oral. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v. 11, n. 2, p. 55–62, jun. 2011. Disponível em: [http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1808-52102011000200008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1808-52102011000200008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt). Acesso em: 19 set. 2021.

MATOS, L. L. de; MIRANDA, G. A.; CERNEA, C. R. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, p. 554–567, out. 2015. DOI 10.1016/j.bjorl.2015.04.001. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/bjorl/a/9Z6MwyTcHT8kFfWGXXK4NJMm/?lang=en>. Acesso em: 19 set. 2021.

MEHANNA H, BEECH T, NICHOLSON T, et al: The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and non-oropharyngeal head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis of trends by time and region. **Head Neck** 35:747-755, 2013.

MENEGON, A. C.; LINDEN, M. S. S.; TRENTIN, M. S.; CARLI, J. P. D. Importância da biópsia incisional em lesões orais potencialmente malignas. **RSBO**, v. 18, n. 1, p. 151–06, 28 jun. 2021. Disponível em: <http://periodicos.univille.br/index.php/RSBO/article/view/1469>. Acesso em: 19 set. 2021.

MOODY, C. A.; LAIMINS, L. A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, n. 8, p. 550–560, ago. 2010. DOI 10.1038/nrc2886. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc2886>. Acesso em: 19 set. 2021.

MORO, J. da S.; MARONEZE, M. C.; ARDENGHI, T. M.; BARIN, L. M.; DANESI, C. C. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. **Einstein** (São Paulo), v. 16, 7 jun. 2018. DOI 10.1590/S1679-45082018AO4248. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/eins/a/jKmLSDsfpRhQLx4rfNr6mNx/?lang=en>. Acesso em: 19 set. 2021.

NHS, Mouth Cancer. 23 out. 2017. nhs.uk. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/mouth-cancer/>. Acesso em: 19 set. 2021.

NAUTA, I. H.; RIETBERGEN, M. M.; VAN BOKHOVEN, A. A. J. D.; BLOEMENA, E.; LISSENBERG-WITTE, B. I.; HEIDEMAN, D. A. M.; BAATENBURG DE JONG, R. J.; BRAKENHOFF, R. H.; LEEMANS, C. R. Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 5, p. 1273–1279, 1 maio 2018. DOI 10.1093/annonc/mdy060. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419345338>. Acesso em: 19 set. 2021.

O’SULLIVAN, B.; HUANG, S. H.; SU, J.; GARDEN, A. S.; STURGIS, E. M.; DAHLSTROM, K.; LEE, N.; RIAZ, N.; PEI, X.; KOYFMAN, S. A.; ADELSTEIN, D.; BURKEY, B. B.; FRIBORG, J.; KRISTENSEN, C. A.; GOTHELF, A. B.; HOEBERS, F.; KREMER, B.; SPEEL, E.-J.; BOWLES, D. W.; ... XU, W. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 4, p. 440–451, 1 abr. 2016. DOI 10.1016/S1470-2045(15)00560-4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515005604>. Acesso em: 19 set. 2021.

OLIVEIRA, M. C.; SOARES, R. C.; PINTO, L. P.; COSTA, A. de L. L. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de**

**Otorrinolaringologia**, v. 69, p. 553–559, ago. 2003. DOI 10.1590/S0034-72992003000400018. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rboto/a/NdH36CnGQcLNyX5jpVBtJLy/?lang=pt>. Acesso em: 19 set. 2021.

OMS, O. M. de S. Cancer. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/cancer>. Acesso em: 19 set. 2021.

PAI, S. I.; WESTRA, W. H. Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Treatment. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 4, n. 1, p. 49–70, 2009. DOI 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092158. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092158>. Acesso em: 19 set. 2021.

PANNONE, G. et al. Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. **Infect Agent Cancer**. v.7 n.4. Feb. 2012.

PANNONE, G. et al. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. **Infect Agents Cancer**. v.6 n.4. Mar. 2011.

PARASURAMAN, L.; SINGH, C. A.; SHARMA, S. C.; THAKAR, A. Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia em pacientes com lesões laríngeo-hipofaríngeas. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, p. 237–241, 11 maio 2020. DOI 10.1016/j.bjorl.2018.11.005. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/bjorl/a/BJ5VdW3DJbvdcMwxwRyW3vF/abstract/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 19 set. 2021.

PETITO, G. et al. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Braz j otorhinolaryngol**. v.83 n.1 p.38-44. Feb. 2017.

PETITO, G.; CARNEIRO, M. A. dos S.; SANTOS, S. H. de R.; SILVA, A. M. T. C.; ALENCAR, R. de C.; GONTIJO, A. P.; SADDI, V. A. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 83, p. 38–44, fev. 2017. DOI 10.1016/j.bjorl.2016.01.004. Disponível em:

<http://www.scielo.br/j/bjorl/a/YQLRWZfPbwgXszNM4Lqr3Vf/?lang=en>. Acesso em: 19 set. 2021.

PYTYNIA, K. B. et al Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal câncer. **Oral Oncol.** v.50 n.5 p.380-386. May. 2014.

PYTYNIA, K. B.; DAHLSTROM, K. R.; STURGIS, E. M. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. **Oral Oncology**, v. 50, n. 5, p. 380–386, maio 2014. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.12.019>.

QUREISHI, A.; MAWBY, T.; FRASER, L.; SHAH, K. A.; MØLLER, H.; WINTER, S. Current and future techniques for human papilloma virus (HPV) testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma. **European archives of oto-rhino-laryngology** v. 274, n. 7, p. 2675–2683, jul. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4503-1>.

RAGIN, C. C. R. et al. The epidemiology and risk factors of Head and Neck Cancer: a focus on Human Papillomavirus. **J Dent Res.** v.86 n.02 p.104-14. Feb. 2007.

RASSY, E.; NICOLAI, P.; PAVLIDIS, N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. **Head & Neck**, v. 41, n. 10, p. 3700–3711, 2019. DOI 10.1002/hed.25858. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25858>. Acesso em: 19 set. 2021.

REBOLLO, R. A. O legado hipocrático e sua fortuna no período greco-romano: de Cós a Galeno. **Scientiae Studia**, v. 4, p. 45–81, mar. 2006. DOI 10.1590/S1678-31662006000100003. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/ss/a/V5trSkVBrfFGRMWq7QLRKpb/>. Acesso em: 19 set. 2021.

RIBEIRO, M. G. M. et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral mucosal lesions of patients at the Ambulatory of Oral Diagnosis of the Federal University of Sergipe, Northeastern Brazil. **J Appl Oral Sci.** v.25 n.1 p.69-74. Feb. 2017.

RITCHIE, H.; ROSER, M. Causes of Death. Our World in Data, 14 fev. 2018. Disponível em: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>. Acesso em: 19 set. 2021.

RODRIGUES, M. S. A. et al. HPV oral entre usuários de crack: prevalência, genótipos, fatores de risco e principais intervenções em uma região remota do norte do Brasil. **Clin Oral Invest.** v.25 p.759–767. Fev. 2021.

ROSEN, R. D.; SAPRA, A. TNM Classification. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>. Acesso em: 19 set. 2021.

SAINI, R.; KHIM, T. P.; RAHMAN, S. A.; ISMAIL, M.; TANG, T. H. High-risk human papillomavirus in the oral cavity of women with cervical cancer, and their children. **Virology Journal**, v. 7, n. 1, p. 131, 16 jun. 2010. DOI 10.1186/1743-422X-7-131. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-131>. Acesso em: 19 set. 2021.

SERRANO, B.; BROTONS, M.; BOSCH, F. X.; BRUNI, L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, Human Papilloma Virus in Gynaecology.** v. 47, p. 14–26, 1 fev. 2018. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693417301244>. Acesso em: 19 set. 2021.

SHARMA, S.; SATYANARAYANA, L.; ASTHANA, S.; SHIVALINGESH, K.; GOUTHAM, B. S.; RAMACHANDRA, S. Oral cancer statistics in India on the basis of first report of 29 population-based cancer registries. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP**, v. 22, n. 1, p. 18–26, 2018. DOI 10.4103/jomfp.JOMFP\_113\_17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5917535/>. Acesso em: 19 set. 2021.

SNIETURA, M.; PIGLOWSKI, W.; JAWORSKA, M.; MUCHA-MALECKA, A.; WOZNIAK, G.; LANGE, D.; SUWINSKI, R. Impact of HPV infection on the clinical outcome of p-CAIR trial in head and neck cancer. **European archives of oto-rhino-laryngology**, v. 268, n. 5, p. 721–726, maio 2011. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1396-7>.

SOARES, A. C. R.; PEREIRA, C. M. Associação do HPV e o Câncer Bucal. **Revista Ciências e Odontologia**, v. 2, n. 2, p. 22–27, 6 dez. 2018. Disponível em: <http://revistas.icesp.br/index.php/RCO/article/view/364>. Acesso em: 19 set. 2021.



STIBOROVÁ, M.; BIELER, C. A.; WIESSLER, M.; FREI, E. The anticancer agent ellipticine on activation by cytochrome P450 forms covalent DNA adducts, **Biochemical Pharmacology**, v. 62, n. 12, p. 1675–1684, 15 dez. 2001. DOI 10.1016/S0006-2952(01)00806-1. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295201008061>. Acesso em: 19 set. 2021.

TAMPA, M.; MITRAN, C. I.; MITRAN, M. I.; NICOLAE, I.; DUMITRU, A.; MATEI, C.; MANOLESCU, L.; POPA, G. L.; CARUNTU, C.; GEORGESCU, S. R. The Role of Beta HPV Types and HPV-Associated Inflammatory Processes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **Journal of Immunology Research**, v. 2020, p. e5701639, 6 abr. 2020. DOI 10.1155/2020/5701639. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2020/5701639/>. Acesso em: 19 set. 2021.

TERMINE, N.; GIOVANNELLI, L.; MATRANGA, D.; PERINO, A.; PANZARELLA, V.; AMMATUNA, P.; D'ANGELO, M.; CAMPISI, G. Low rate of oral human papillomavirus (HPV) infection in women screened for cervical HPV infection in Southern Italy: A cross-sectional study of 140 immunocompetent subjects. **Journal of Medical Virology**, v. 81, n. 8, p. 1438–1443, ago. 2009. <https://doi.org/10.1002/jmv.21509>.

VILLA, A.; HANNA, G. J. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer. **Current Problems in Cancer**, v. 42, n. 5, p. 466–475, set. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.06.005>.

Voltzke KJ, Lee YA, Zhang ZF, Zevallos JP, Yu GP, Winn DM, et al. Racial differences in the relationship between tobacco, alcohol, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis of US studies in the INHANCE Consortium. **Cancer Causes Control**. 2018

WASSERMAN, J. K.; ROURKE, R.; PURGINA, B.; CAULLEY, L.; DIMITROULAKIS, J.; CORSTEN, M.; JOHNSON-OBASEKI, S. HPV DNA in saliva from patients with SCC of the head and neck is specific for p16-positive oropharyngeal tumours. **Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery**, v. 46, n. 1, p. 3, 6 jan. 2017. DOI 10.1186/s40463-016-0179-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40463-016-0179-6>. Acesso em: 19 set. 2021.

WITTEKINDT, C.; KLUSSMANN, J. P. Tumor Staging and HPV-Related Oropharyngeal Cancer. In: GOLUSIŃSKI, W.; LEEMANS, C. R.; DIETZ, A. (orgs.). HPV Infection in Head and Neck Cancer. Recent Results in Cancer Research. **Cham: Springer International Publishing**, 2017. p. 123–133. DOI 10.1007/978-3-319-43580-0\_9. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43580-0\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43580-0_9). Acesso em: 19 set. 2021.

WONG, T. S. C.; WIESENFELD, D. Oral Cancer. **Australian Dental Journal**, v. 63, n. S1, p. S91–S99, 2018. DOI 10.1111/adj.12594. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/adj.12594>. Acesso em: 19 set. 2021.

ZHOU, C.; PARSONS, J. L. The radiobiology of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 22, ed 2020. DOI 10.1017/erm.2020.4. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/expert-reviews-in-molecular-medicine/article/radiobiology-of-hpvpositive-and-hpvnegative-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma/3540BAD2065CF56FAA16D9B33E8B98AF>. Acesso em: 19 set. 2021.