

Mudança no perfil epidemiológico do câncer de orofaringe e suas novas perspectivas: Uma revisão narrativa da literatura

**Change in the epidemiological profile of oropharyngeal cancer and its new perspectives: A
narrative review of the literature**

**Cambio en el perfil epidemiológico del cáncer de orofaringe y sus nuevas perspectivas: Una revisión
narrativa de la literatura**

Recebido: 08/09/2023 | Revisado: 19/09/2023 | Aceitado: 22/09/2023 | Publicado: 24/09/2023

Stephanye Sophya de Souza Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8708-2489>
Centro Universitário UniFavip Wyden, Brasil
E-mail: stephanye.academic@gmail.com

Mariana de Lyra Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9752-0988>
Universidade Federal de Alagoas, Brasil
E-mail: lyramariana@gmail.com

Taysnara Ismaeley de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3128-6772>
Centro Universitário UniFavip Wyden, Brasil
E-mail: taysnaradeandrade16@hotmail.com

Resumo

Esta revisão narrativa da literatura objetiva apresentar as mudanças no perfil epidemiológico do câncer de orofaringe, com o intuito de compreender as suas atuais perspectivas, com destaque para a associação com a infecção pelo HPV e para a atuação do cirurgião-dentista nessa condição, através das medidas atualmente disponíveis. Para isso foi realizada uma integração entre livros de referência, informações de órgãos competentes e uma busca de estudos dos últimos cinco anos nas bases de dados: PUBMED, SciELO e LILACS, embora apenas a base PUBMED tenha fornecido estudos para o modelo de pesquisa empregado. Dos 107 estudos identificados, 22 foram incluídos no trabalho para a discussão e, apesar da heterogeneidade de informações, houve a concordância no fato da crescente e atual associação entre HPV e o câncer orofaríngeo. Contudo, ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas, principalmente a respeito de métodos de rastreamento, acompanhamento dos casos de alto risco, detecção e diagnóstico precoces. Nesse sentido, a conscientização, educação em saúde para profissionais e pacientes e vacinação contra o HPV, são as medidas atualmente discutidas como potencialmente eficazes.

Palavras-chave: Papillomavirus humano; Neoplasias orofaríngeas; Epidemiologia.

Abstract

This narrative review of the literature aims to present the changes in the epidemiological profile of oropharyngeal cancer, with the aim of understanding its current perspectives, with emphasis on the association with HPV infection and the role of the dentist in this condition, through the currently available measures. To this end, an integration was carried out between reference books, information from competent bodies and a search for studies from the last five years in the databases: PUBMED, SciELO and LILACS, although only the PUBMED database provided studies for the research model used. Of the 107 studies identified, 22 were included in the work for discussion and, despite the heterogeneity of information, there was agreement on the fact of the growing and current association between HPV and oropharyngeal cancer. However, there are still many gaps to be filled, especially regarding screening methods, monitoring of high-risk cases, early detection and diagnosis. In this sense, awareness, health education for professionals and patients and vaccination against HPV are the measures currently discussed as potentially effective.

Keywords: Human papillomavirus; Oropharyngeal neoplasms; Epidemiology.

Resumen

Esta revisión narrativa de la literatura tiene como objetivo presentar los cambios en el perfil epidemiológico del cáncer de orofaringe, con el objetivo de comprender sus perspectivas actuales, con énfasis en la asociación con la infección por VPH y el papel del odontólogo en esta condición, a través de las medidas actualmente disponibles. Para ello, se integraron libros de referencia, informaciones de órganos competentes y una búsqueda de estudios de los últimos cinco años en las bases de datos: PUBMED, SciELO y LILACS, aunque sólo la base de datos PUBMED proporcionó estudios para el modelo de investigación empleado. De los 107 estudios identificados, 22 fueron

incluídos en el trabajo de discusión y, a pesar de la heterogeneidad de la información, hubo acuerdo sobre la creciente y actual asociación entre el VPH y el cáncer de orofaringe. Sin embargo, todavía quedan muchas lagunas por colmar, principalmente en lo que respecta a los métodos de detección, el seguimiento de los casos de alto riesgo, la detección precoz y el diagnóstico. En este sentido, la sensibilización, la educación sanitaria a profesionales y pacientes y la vacunación contra el VPH son las medidas que actualmente se discuten como potencialmente efectivas.

Palabras clave: Virus del papiloma humano; Neoplasias orofaríngeas; Epidemiología.

1. Introdução

A orofaringe compreende a região de comunicação entre cavidade oral e faringe e é uma parte importante tanto para o sistema digestivo, quanto para o respiratório. Quando é acometida por lesões malignas visíveis e acessíveis, o cirurgião-dentista, profissional da saúde especialista em cavidade oral, pode ser o primeiro a identificar essas lesões. No entanto, é válido destacar que elas nem sempre ocorrem, principalmente, considerando as novas perspectivas do câncer (Neville et al., 2016).

De acordo com Brasil (2022b), o câncer que acomete a orofaringe está compreendido no câncer da cavidade oral, e esse está entre os mais incidentes no Brasil. A princípio, os fatores de risco mais comuns associados ao câncer de orofaringe eram o tabagismo e o etilismo. A doença acometia principalmente homens acima dos quarenta anos de idade (Neville et al., 2016).

Contudo, há poucas décadas, um fator de risco foi atribuído de forma importante à gênese de neoplasias malignas orofaríngeas: a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Isso contribuiu em novas perspectivas para a doença. Relativamente recente, tal fator tem contribuído não só para mudanças no perfil dos pacientes acometidos, como também para o aumento significativo de casos associados (Neville et al., 2016).

Portanto, entende-se que é necessário compreender essas novas características, visto que há um impacto disso na saúde pública, e ainda há assuntos não explorados sobre a temática (Neville et al., 2016). É preciso saber quais medidas existem para manejar essa condição.

Assim, o presente estudo visa elucidar as mudanças na epidemiologia do câncer de orofaringe e, para isso, serão apresentados os fatores de risco ao longo do tempo e os perfis epidemiológicos correlatos, os impactos, as diferentes apresentações da doença, suas perspectivas de prevenção primária e secundária, bem como o diagnóstico precoce e sobrevida dos pacientes acometidos, com foco na contribuição do cirurgião-dentista para a realidade aqui descrita.

2. Metodologia

Este artigo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, o que o caracteriza como um estudo qualitativo, amplo e com uma avaliação variável, devido à interpretação subjetiva do autor (Rother, 2007). Esse tipo de revisão não requer métodos sistemáticos e/ou evidentes para detectar, definir e analisar os estudos (Rother, 2007). Contudo, o presente estudo busca tornar o mais explícito possível o método empregado. O delineamento metodológico é adaptado de Oliveira e Garcia (2019).

Para a elaboração desta revisão narrativa da literatura foram incluídos e analisados livros de referência no tema proposto de 2011 a 2016, trabalhos científicos dos últimos cinco anos e informações de órgãos competentes. Como critério de escolha da materialidade referencial para análise, os textos precisavam abordar a temática em questão, envolvendo a epidemiologia atual do câncer orofaríngeo associado à infecção pelo HPV, haja vista que é essa associação que está contribuindo para uma mudança no cenário da saúde pública. Nota-se que é a partir do conhecimento gerado, que novas estratégias de saúde podem ser estabelecidas.

A busca dos estudos foi feita segundo critérios de inclusão e exclusão, nas bases de dados PUBMED, SciELO e LILACS, utilizando o método de pesquisa: “oropharyngeal cancer” AND (“human papillomavirus” OR HPV) AND epidemiology NOT treatment. Segue, abaixo, a Tabela 1 e a Figura 1 contendo as informações sobre os métodos de inclusão e

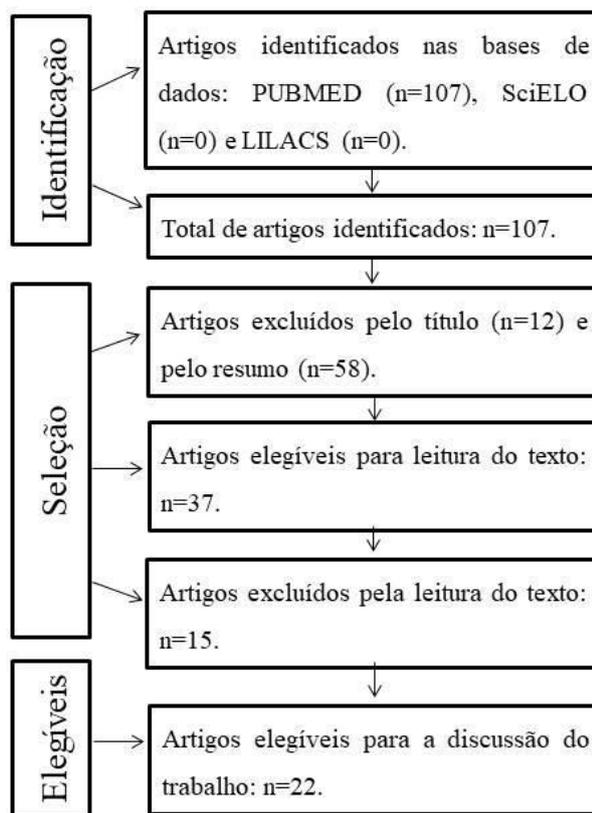
exclusão de estudos. A Tabela 1 aborda os critérios estabelecidos para a identificação dos estudos a serem analisados e a Figura 1 contém o tratamento dos dados identificados.

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão de estudos.

Itens	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Período	Artigos dos últimos cinco anos.	Estudos fora da data compreendida.
Língua	Estudos em português, espanhol e inglês.	Estudos em outros idiomas.
Disponibilidade e Acessibilidade	Estudos completos e livres.	Estudos pagos, publicação em anais de congresso.
Tipo	Demais estudos.	Estudos de relato de caso.
Assunto	Envolver o tema em questão.	Não aborde o tema, artigos que foquem no tratamento da doença.

Nota. Fonte: Delineamento metodológico adaptado a partir de Oliveira, T. C., & Garcia, P. G. (2019). Métodos diagnósticos para meningite tuberculosa: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Ciências Médicas e da Saúde*, 7(7), 1-4. <http://www.rbcms.com.br/detalhes/52/metodos-diagnosticos-para-meningite-tuberculosa-uma-revisao-sistemica>.

Figura 1 - Diagrama de fluxo baseado na metodologia empregada para a seleção de estudos.



Nota. Fonte: Dados obtidos pelo próprio autor. Diagrama de fluxo adaptado a partir de Arif, R. T., Mogaddam, M. A., Merdad, L. A., & Farsi, N. J. (2022). Does human papillomavirus modify the risk of oropharyngeal cancer related to smoking and alcohol drinking? A systematic review and meta-analysis [O papilomavírus humano modifica o risco de câncer de orofaringe relacionado ao tabagismo e ao consumo de álcool? Uma revisão sistemática e meta-análise]. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 7(5), 1391-1401. <https://doi.org/10.1002/lio2.877>.

3. Resultados

3.1 Orofaringe

A orofaringe, que participa de funções respiratórias e digestivas, é a porção intermediária da faringe, a qual se constitui como um órgão em formato tubular que se situa na região de cabeça e pescoço, especificamente, na porção posterior às cavidades nasal (nasofaringe) e oral (orofaringe) e superior à laringe (laringofaringe) (Tortora et al., 2016).

Os limites anatômicos da orofaringe são: palato mole, arcos palatoglossos, arcos palatofaríngeos e língua. Na interseção dos arcos palatoglossos e palatofaríngeos, de cada lado, se alojam as tonsilas palatinas. A comunicação da boca com a orofaringe é através do istmo das fauces (Alves & Cândido, 2016).

Para alguns autores, outras regiões anatômicas também são consideradas na orofaringe: o terço posterior da língua, a úvula e as porções supero-posterior da faringe e inferior em continuidade com a hipofaringe (Tommasi, 2013). O revestimento da orofaringe é de epitélio escamoso estratificado não queratinizado (Tortora et al., 2016).

A irrigação sanguínea dessa região é feita pela artéria carótida externa, a drenagem venosa pelas veias jugulares internas e subclávias, que drenam para as veias braquicefálicas. O tecido linfático responsável pela região é representado pelos nódulos linfáticos, denominados de tonsilas palatinas e linguais (Tortora et al., 2016). A drenagem linfática dessa região é feita pelos linfonodos jugulodigástricos ou retrofaríngeos (Neville et al., 2016).

É importante compreender as vias linfáticas responsáveis pela cabeça e pescoço, pois é através delas que se disseminam tumores malignos. Os nódulos metastáticos se apresentam com aumento de volume, endurecidos e fixos, em estágios avançados (Madeira & Rizzolo, 2012).

3.2 Epidemiologia do câncer de orofaringe

A classificação internacional de doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (OMS) cataloga as neoplasias malignas de acordo com a localização anatômica (Tommasi, 2013). Segundo Brasil (2022b), os cânceres de cavidade oral são representados, nos códigos do C00 ao C10, sendo o C09 e o C10 referentes à orofaringe (Tommasi, 2013).

Como há inclusão de neoplasias malignas de subsítios da orofaringe, como base de língua (C01), palato mole (C05.1) e úvula (C05.9), em códigos referentes à boca, há uma divergência entre as notificações e a realidade da doença. Dessa forma, há um aumento na incidência de casos de câncer de boca, comparado aos de orofaringe (Tommasi, 2013). Esse agrupamento de cânceres de boca e de orofaringe, no câncer da cavidade oral, e essa mescla entre os dois tipos, é resultado de ainda existir controvérsias acerca das estruturas anatômicas referentes ao câncer da cavidade oral (Brasil, 2022b).

Os tipos de câncer que podem acometer a orofaringe são referentes aos tipos de tecido presentes no local. Desse modo, como a região é composta por tecido epitelial, linfático e glandular, os cânceres que podem surgir na região são, respectivamente: carcinomas, linfomas, adenocarcinomas. Contudo, o tipo histológico mais frequente de neoplasia maligna na orofaringe é o carcinoma espinocelular (CEC), também chamado carcinoma de células escamosas (CCE) ou carcinoma epidermoide (CE) (Tommasi, 2013).

O CEC apresenta-se corriqueiramente no sexo masculino e na faixa etária entre as 5^a e 7^a décadas de vida. Os fatores de risco mais comuns associados são: tabagismo e etilismo crônico. O efeito carcinogênico é maior quando esses fatores estão associados (Tommasi, 2013).

O fumo do tabaco é um fator de risco importante para o CEC, pois, além de ser composto de várias substâncias carcinogênicas, como nitrosaminas, arsênio, benzeno, também produz radicais livres e oxidantes capazes de afetar a atividade antioxidante do organismo (Neville et al., 2016).

O consumo de álcool, por outro lado, não tem seu papel definido, na carcinogênese, embora algumas explicações sejam válidas. Uma delas, por exemplo, é que um dos produtos da metabolização do etanol, o acetaldeído, é carcinogênico.

Outra explicação envolve a capacidade do álcool de solubilizar compostos tóxicos e aumentar a permeabilidade do tecido epitelial a essas substâncias (Neville et al., 2016).

A causa do CEC envolve vários fatores, tanto extrínsecos como o álcool e o tabaco, quanto intrínsecos como condições sistêmicas e/ou fatores genéticos. A relação do CEC com lesões potencialmente malignas tem sido documentada, com destaque para leucoplasia (Neville et al., 2016).

Recentemente, o CEC tem acometido um perfil diferente de pacientes, isto é, aqueles que estão numa faixa etária abaixo da 4ª década de vida (Tommasi, 2013), têm uma melhor condição socioeconômica e um comportamento sexual que envolve aumento no número de parceiros e início precoce da vida sexual (Neville et al., 2016). Arelado a isso está o HPV, o qual foi incluído nos fatores de risco e tem se mostrado muito presente no CEC de orofaringe, especialmente da tonsila. Como a associação entre câncer de orofaringe e o HPV+ exibe características clínicas, moleculares e epidemiológicas diferentes dos casos HPV- (Tommasi, 2013), entende-se, deste modo, que há novas perspectivas nas formas de prevenir e diagnosticar a doença.

3.3 HPV

O HPV é um vírus de DNA não encapsulado com tropismo pelo tecido epitelial e um fator de risco para lesões benignas, pré-malignas e malignas do epitélio escamoso estratificado ou da mucosa bucal (Tommasi, 2013).

É muito comum que esse vírus seja associado aos cânceres da região anogenital, porém, recentemente, tem sido atribuída a sua relação com cânceres na boca e na orofaringe (Neville et al., 2016). A transmissão ocorre pelo contato direto com pele ou mucosa infectados, através de microlesões. Geralmente, pelo contato sexual oral, mas pode ocorrer pela autoinoculação ou materno-fetal (Tommasi, 2013).

Dos mais de 100 subtipos do HPV, apenas alguns são de alto risco para o desenvolvimento de lesões malignas, os quais correspondem aos subtipos 16 e 18, também denominados vírus oncogênicos (Tommasi, 2013). Os mecanismos prováveis, que incluem o HPV como fator de risco para desenvolvimento de neoplasias, estão relacionados à expressão dos oncogenes E6 e E7. Enquanto o oncogene E6 degrada proteínas p53 de supressão tumoral, o oncogene E7 inativa a proteína pRb de supressão tumoral (Neville et al., 2016).

As lesões benignas correlacionadas ao HPV são: papiloma escamoso oral, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial multifocal (Neville et al., 2016).

Já a leucoplasia proliferativa verrucosa e o CEC são representações, respectivamente, das lesões pré-malignas e malignas associadas ao HPV (Tommasi, 2013).

Clinicamente o papiloma se apresenta como um nódulo exofítico, é muito comum apresentar-se na forma pediculada, solitário, medindo em média 0,5 cm, com coloração branca, avermelhada ou da mucosa normal, amolecido, assintomático e, em sua superfície, exibe projeções digitiformes pontiagudas ou embotadas (Neville et al., 2016).

Já a verruga vulgar tem uma aparência clínica de um nódulo ou pápula, sendo pediculado ou séssil, múltiplos, medindo em média menos que 5 mm, normalmente com coloração branca e a superfície exibe projeções papilares ou aspereza irregular (Neville et al., 2016).

O condiloma acuminado, por sua vez, não difere muito de outras lesões por HPV e é uma lesão a qual o palato mole é bastante acometido. Na sua forma típica, se apresenta como uma lesão bem delimitada exofítica, séssil, de cor rósea, assintomática, com projeções curtas na superfície (Neville et al., 2016).

A hiperplasia epitelial focal, também denominada de doença de Heck ou hiperplasia epitelial multifocal possui dois aspectos clínicos. O papulonodular se caracteriza por nódulos e pápulas, lisos e de cor rósea, medindo, cada um, entre 0,1 cm a 1,0 cm. O padrão papulomatoso é representado por nódulos pedregosos, exibe coloração rosa-pálido e também mede, cada um,

entre 0,1 cm e 1,0 cm. Quando as lesões de ambas as variações se unem, a superfície pode exibir uma característica fissurada (Neville et al., 2016).

3.4 Características clínicas e histopatológicas das lesões potencialmente maligna e maligna, associadas ao HPV

A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma lesão potencialmente maligna, cuja aparência clínica inicial é muito parecida com a leucoplasia, exibindo uma hiperqueratose plana, mas ao evoluir, pode apresentar uma superfície exofítica e verrucosa (Neville et al., 2016).

As características histopatológicas variam a depender da fase de evolução da lesão. Inicialmente, exibem hiperqueratose igual às relacionadas à leucoplasia tradicional. Num estágio mais desenvolvido da lesão, são observadas proliferações exofítica e papilar, que, com o avanço da lesão, exibem invaginação do epitélio pavimentoso bem diferenciado, com amplas cristas epiteliais. Nessa fase, as características histopatológicas são as mesmas do carcinoma verrucoso. Em estágios mais avançados, o epitélio se torna amplamente invasivo e praticamente indiferenciado, o que denota a transformação maligna para o carcinoma epidermoide (Neville et al., 2016).

Na sua apresentação maligna, o carcinoma orofaríngeo, se apresenta clinicamente como os localizados anteriormente, porém com um diagnóstico mais difícil e demorado devido à sua localidade. Os subsítios da orofaringe, mais acometidos pelo carcinoma são: o palato mole, a base da língua e a região tonsilar. Dentre as estruturas da região tonsilar, as amígdalas são as mais propensas ao carcinoma associado à infecção pelo HPV (Neville et al., 2016).

Em estágios iniciais, o paciente não apresenta praticamente nenhum sintoma (Tommasi, 2013). Como o diagnóstico é geralmente tardio, os casos de metástases cervicais e à distância são mais frequentes, sendo a metástase regional bastante comum de ser encontrada na cadeia de linfonodos responsável pela região (cadeia jugulodigástrica ou linfonodos retrofaríngeos) (Neville et al., 2016). Outra característica importante sobre as metástases referentes à orofaringe é que elas são mais favoráveis a ocorrer precocemente. E nessa fase, os sintomas são relatados como aumento do tamanho do linfonodo, perda de peso, otalgia reflexa, trismo (Tommasi, 2013). Outros sintomas também relatados são: dor persistente na garganta, disfagia e odinofagia (Neville et al., 2016).

Histopatologicamente, o CEC de orofaringe associado ao HPV+, é muito típico ser de baixa diferenciação e não queratinizado, exibindo características citológicas basaloides. O que auxilia no diagnóstico e no prognóstico desse tipo de CEC orofaríngeo, evidenciando uma possível participação do HPV de alto risco na causa do carcinoma, é o uso das técnicas moleculares como, por exemplo, a reação de cadeia de polimerase por transcriptase reversa (qRT-PCR) e a imunohistoquímica (Neville et al., 2016).

E, para compreender o estadiamento da doença e, com isso, analisar o prognóstico e sobrevida para o paciente, a União Internacional para o Controle do Câncer (UICC) desenvolve o sistema TNM. Esse sistema apoia-se na extensão anatômica da doença, considerando as informações sobre o tumor primário, sobre os linfonodos responsáveis pela região e sobre metástases à distância (Brasil, 2022a).

3.5 Competências do cirurgião-dentista em relação ao câncer de orofaringe

O cirurgião-dentista atua nas conformidades da lei e nos seus devidos limites de competência.

De acordo com Brasil (2016), parágrafo 1º, do artigo 1º: “§ 1º. A área anatômica de atuação clínico-cirúrgica do cirurgião-dentista é superiormente ao osso hioide, até o limite do ponto násio (ossos próprios do nariz) e anteriormente ao tragus, abrangendo estruturas anexas e afins”.

De acordo com o Conselho Federal de Odontologia Brasil (2010), em sua Resolução 100, de 18 de março de 2010, artigo 2º:

Art. 2º. É de competência exclusiva do médico o tratamento de neoplasias malignas, neoplasias das glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual), o acesso pela via cervical infra-hioídea, bem como a prática de cirurgia estética, ressalvadas as estéticas funcionais do aparelho mastigatório que é de competência do cirurgião-dentista.

A partir desses atos normativos, compreende-se que a orofaringe, por estar nos limites anatômicos descritos, está dentro da área de atuação clínico-cirúrgica do cirurgião-dentista, exceto na conduta do tratamento de neoplasias malignas.

Portanto, é dever do cirurgião-dentista identificar o perfil de pacientes com risco para desenvolver o câncer e atuar na prevenção e no diagnóstico precoce (Tommasi, 2013). A prevenção pode ser primária e envolve ações de promoção de saúde através da educação sanitária. Também pode ser secundária, buscando atuar no diagnóstico de lesões pré-cancerosas e na realização de exames preventivos (Boraks, 2011).

4. Discussão

O presente estudo, por tratar-se de uma revisão narrativa da literatura, tem suas limitações. A análise dos estudos, baseada na metodologia empregada, gera uma variedade de resultados a respeito da temática, o que torna o trabalho mais amplo e generalista. Contudo, apesar desse impasse, o atual estudo objetiva trazer, de forma sintetizada, as perspectivas atuais sobre o câncer de orofaringe e, com isso, entender como o cirurgião-dentista pode atuar frente a esse problema atual e crescente no mundo.

O carcinoma de células escamosas da orofaringe é um dos tipos de cânceres mais comuns entre os cânceres de cabeça e pescoço. Dentre os principais fatores de risco: tabaco, álcool e HPV. De acordo com Roman e Aragones (2021), a infecção pelo HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum no mundo e tem recebido maior destaque nas pesquisas por sua atual e significativa associação ao carcinoma de células escamosas da orofaringe (Arif et al., 2022). Segundo Gormley et al. (2022), a tendência global é que cânceres de cabeça e pescoço HPV positivos tenham maiores incidências em comparação aos negativos para o HPV. Consoante Weeramange et al. (2021), esses cânceres associados ao HPV, são majoritários na orofaringe. A partir disso, surge a importância de compreender os aspectos envolvidos nessa nova caracterização da doença e, com isso, conhecer as atuais perspectivas que, de algum modo, podem ser empregadas na rotina do cirurgião-dentista para que haja uma maior conscientização sobre o tema e ampliação de medidas de prevenção e detecção precoce.

Na análise dos estudos pôde-se perceber uma consistente evidência da causalidade do câncer orofaríngeo (OPC) pelo HPV. Apesar da heterogeneidade dos estudos, houve um grau significativo de concordância entre a literatura pertinente com os achados mais recentes, que merecem atenção.

As revisões de Roman e Aragones (2021) e de Wierzbicka et al. (2021) evidenciaram que, embora as infecções pelo HPV sejam normalmente eliminadas pelo organismo, há a possibilidade dos tipos oncogênicos do HPV permanecerem em latência e causarem câncer de cabeça e pescoço cerca de 10 a 30 anos após a infecção. Drake et al. (2021) afirmam que, em especial, o tipo 16 é o responsável pela maioria dos casos (85%-90%) de OPC-HPV. Essa persistente infecção, na orofaringe, pode ser favorecida pela anatomia da região, que exhibe criptas, amígdalas com superfície irregular e tecido linfóide na base da língua (Roman & Aragones, 2021; Wierzbicka et al., 2021). Inclusive, para Haegglom et al. (2018), a infecção pelo HPV se apresenta muito relacionada aos tecidos linfopiteliais.

As revisões de Zhou et al. (2021) e Tagliabue et al. (2020) concordam que há significativas diferenças na patogênese, epidemiologia e prognóstico do OPC associado ao HPV em comparação com o não associado ao vírus. O estudo de Tagliabue et al. (2020) apresenta que são entidades distintas. Nesse caso, o câncer induzido pelo HPV exhibe oncoproteínas, a E6 e E7, capazes de degradar as proteínas p53 e Rb, do ciclo celular e, com isso, há a permanência e imortalização da célula defeituosa.

O estudo de Haegblom et al. (2018) esclarece que o OPC-HPV, nos diferentes subsítios orofaríngeos, pode gerar subclassificações para a doença.

Segundo Faraji et al. (2019), outra diferença presente nesse tipo de câncer é a melhor sobrevida, com um risco de morte reduzido em 50%. Para Rubió-Casadevall et al. (2022), a sobrevida em 5 anos é de 64,8% nos casos causados por HPV em contraste com 43,4% para os não associados. Gormley et al. (2022) explicam que isso pode estar ligado à idade mais jovem dos pacientes e a uma quantidade menor de comorbidades. Com uma idade em torno de 60-65 anos, esses pacientes são 10 anos mais jovens em comparação aos demais cânceres de cabeça e pescoço. Além disso, tem sido evidenciado o fato de que os tumores HPV-positivos apresentam menos mutações e respondem melhor às terapias antineoplásicas como a radioterapia.

Segundo Verhees et al. (2021), os pacientes além de serem mais jovens, são do sexo masculino, não etilistas, não fumantes e são de classe socioeconômica mais alta. O estudo de Kreimer et al. (2018) acrescenta que há uma maior incidência em homens brancos e que a idade mediana no momento do diagnóstico é de 53 anos. Em contrapartida, o estudo de Tagliabue et al. (2020) relata que não foi vista uma associação de gênero com o OPC-HPV e que há disparidades nesse sentido, quando há uma avaliação geográfica da doença.

Segundo Faraji et al. (2019), o OPC-HPV está sendo crescente, não só em homens leucoderma, mas também em mulheres, negros e hispânicos. Para Verhees et al. (2021), o comportamento, escolhas e experiências sexuais anteriores também podem expor a um maior risco de desenvolver esse tipo de câncer. Segundo Cook et al. (2018), a maior quantidade de parceiros sexuais orais pode estar relacionada ao aumento de casos; para Gormley et al. (2022), esse número é de mais de 4 parceiros. Drake et al. (2021) aprofundam a discussão sobre o comportamento sexual oral e destacam mudanças que podem estar, também, atreladas ao aumento do OPC-HPV, como idade de iniciação do sexo oral mais precoce, sendo essa modalidade, mais provável de iniciar a vida sexual.

A revisão sistemática e meta-análise de Arif et al. (2022) evidenciou que, no desenvolvimento do carcinoma de células escamosas da orofaringe (OPSCC) primário, a interação entre os fatores de risco representa risco menor comparado ao fator de risco HPV, apenas. Nos estudos inclusos nessa revisão, as exposições ao álcool e ao tabaco foram classificadas de formas diversas, o que impossibilita a afirmação de quantidades precisas dessas substâncias para a associação proposta. No entanto, vale ressaltar que essa revisão sistemática adotou os extremos de exposição ao álcool e ao tabaco, avaliados nos estudos, como referência. Já nas análises de Gormley et al. (2022), o tabagismo interage com o HPV e aumenta o risco. Guo et al. (2022) explicam que o tabagismo aumenta a suscetibilidade à infecção pelo HPV e que a infecção oral junto ao tabagismo representam fatores de risco para o OPC-HPV.

A revisão de Wierzbicka et al. (2021) destaca que ainda há pouco conhecimento sobre prevalência e determinantes de infecção oral por HPV, relacionados à etiologia do OPC. Para Kreimer et al. (2018), a história natural da doença ainda não é conhecida - desde a infecção até o desenvolvimento da doença - desse modo, na prática clínica, a condição só é identificada quando já entrou em metástase linfonodal, visto que o tumor primário se encontra nas criptas do tecido linfoide e não apresenta sintomatologia. Contudo, segundo o estudo de Lechner et al. (2018), pacientes com OPC-HPV+ em idade menor normalmente apresentam desproporção entre as amígdalas.

O estudo de Weeramange et al. (2021) esclarece que, como OPC-HPV é de difícil detecção precoce, medidas alternativas são estudadas para auxiliar nesse diagnóstico. O estudo apresenta um biomarcador, que pode ser promissor, para detecção precoce, vigilância, rastreamento e, provavelmente, prognóstico no OPC-HPV+, que é o teste de DNA de HPV de alto risco na saliva.

Já o estudo de Kreimer et al. (2018) vai de encontro a testes orais para o HPV, pois eles podem ser apenas um marcador de exposição ao vírus e não uma medida de avaliar uma doença futura. Nesse sentido, para avaliar a doença, os testes sorológicos podem ser mais específicos, como os que detectam anticorpos para oncoproteínas do HPV de alto risco.

Para Drake et al. (2021), a formação de anticorpos E6 e E7 já é indício de câncer. Para Robbins et al. (2022) e Busch et al. (2022), a soropositividade para HPV16-E6 pode ser uma medida favorável a fim de identificar os casos de alto risco para o desenvolvimento de OPC-HPV. O estudo de Busch et al. (2022) ainda destaca que avaliar mais proteínas precoces pode tornar a triagem mais específica. Já o estudo de Landy e Chaturvedi (2021) indaga sobre qual o papel desse teste sorológico no OPC-HPV, se é um biomarcador de exposição viral, risco de desenvolver a doença ou se, de fato, representa a doença já instalada. Nesse sentido, há ainda a busca por compreender o momento da soroconversão de E6 na formação desse câncer.

Robbins et al. (2022) também destacam que outros testes biomarcadores e exames de imagem podem servir de acompanhamento para esses casos. Nesse sentido, embora haja resultados promissores, esse modelo estratégico ainda não é validado, pois ainda são necessárias pesquisas maiores, que assegurem a viabilidade, sensibilidade e especificidade dessas medidas na vigilância, detecção e diagnóstico precoce da doença. Kreimer et al. (2018) afirmam que a citologia foi descartada pelo desempenho desfavorável e pela inviabilidade de acesso à região, já que o alojamento desse tumor é mais comum na região amigdaliana e de base de língua.

Para a detecção precoce do tumor primário, alguns exames de imagem mais específicos, como ultrassom transcervical e imagem de banda estreita, têm sido promissores, embora ainda precisem de concretização de estudos maiores. Essa identificação precoce, não é estabelecida para um aumento de sobrevida do paciente apenas, visto que esse tipo de câncer já tem uma taxa de sobrevida alta, mas, também, para redução das morbidades da terapia antineoplásica, que são prejudiciais à qualidade de vida. Essas morbidades incluem, principalmente, disfunção da fala, da deglutição e desfiguração da imagem (Kreimer et al., 2018).

A revisão de Zhou et al. (2021) informa que a proteína p16 tem um expressivo destaque no OPSCC e pode servir como biomarcador para essa condição, que para Weeramange et al. (2021), pode ser especificamente um biomarcador prognóstico. Os OPC verdadeiramente induzidos pelo HPV, comprovados por testes biomoleculares, exibem melhor prognóstico em comparação aos HPV-negativos. Desse modo, compreende-se a importância do resultado diagnóstico molecular como um diferencial que pode guiar as condutas sequenciais mais específicas (Tagliabue et al., 2020).

O estudo de Kreimer et al. (2018) aponta três barreiras que influenciam numa efetiva triagem para o OPC-HPV, são elas, ausência de lesão precursora clinicamente identificável, escassez de técnicas diagnósticas de lesões primárias e ausência de medidas para tornar o manejo clínico menos difícil para lesões pré-malignas e malignas iniciais.

O estudo de Cook et al. (2018) reafirma que não há testes de triagem para o OPC-HPV, mas há estratégia de prevenção primária, isto é, a vacinação.

O estudo de Verhees et al. (2021) relata que a conscientização sobre a associação entre HPV e OPC pode contribuir com o diagnóstico precoce e esse conhecimento também pode elevar a aceitação à vacina contra o HPV, que não é exclusiva para cânceres cervicais. Para Roman e Aragonés (2021), a vacinação contra o HPV é uma medida promissora para reduzir a incidência da doença, embora ainda pouco explorada.

Para Cook et al. (2018), como a vacina tem implementação recente, ainda não há como afirmar o impacto dela sobre essa condição. Contudo, é promissora, pois 96% dos cânceres orofaríngeos HPV positivo são causados por um tipo, ao qual há cobertura vacinal. Para Guo et al. (2022), nos Estados Unidos, a vacina está resultando benefícios entre os grupos de faixa etária entre a segunda e quarta décadas de vida, porém, entre os pacientes que estavam fora da idade alvo da vacina, houve aumento de casos de OPC-HPV. Isso pode denotar um efeito positivo da vacinação contra essa doença especificamente. Embora, para Scott-Wittenborn et al. (2022), esse benefício só será alcançado após 2045, visto que a vacinação atua sobre um público-alvo mais jovem.

Como esse é um câncer que exibe variadas taxas de incidência no mundo, segundo Carlander et al. (2021), medidas devem ser personalizadas para cada realidade. Para Rubió-Casadevall et al. (2022), as características culturais de regiões

geográficas diferentes podem contribuir para essa variada incidência de OPC-HPV+. Esse estudo também destaca que a promoção e prevenção em saúde são medidas capazes de reverter essa situação, através, especificamente, da educação sexual e vacinação contra o HPV. E para compreender a eficácia das medidas de saúde estabelecidas no combate a essa condição, o estudo aponta que melhorias no rastreamento e detecção de lesões potencialmente malignas, seja através de testes biomoleculares ou exames de imagem, podem ajudar.

A revisão de Badri et al. (2021), apesar de trazer informações de uma área geográfica específica, Alberta, no Canadá, colabora de modo geral, quando destaca a importância de estabelecimento de medidas que possam ampliar a detecção precoce de lesões com potencial maligno. Dentre essas medidas, se destacam: reduzir tempo de espera entre início da percepção da lesão ou sintoma até o diagnóstico, ampliar o acesso da população aos profissionais competentes, incluindo o cirurgião oral, e aperfeiçoar as técnicas desses profissionais para avaliações clínicas iniciais assertivas. O estudo de Lechner et al. (2018), embora tenha sido realizado apenas com médicos, ainda ressalva a importância do conhecimento complementar, por parte desses profissionais, sobre o perfil epidemiológico do OPC-HPV+ para assegurar a sua detecção precoce. Do mesmo modo, essa perspectiva de educação suplementar pode ser executada na área odontológica, visto que os cirurgiões-dentistas também são profissionais da saúde responsáveis na promoção e proteção à saúde.

Portanto, entende-se que ainda existem lacunas a serem preenchidas a respeito do OPC-HPV, principalmente em relação ao entendimento de como ocorre a infecção e como identificá-la precocemente com modelos biomarcadores mais específicos. O presente estudo percebeu a escassez de estudos voltados para a atuação do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce e os meios preventivos à disposição desse profissional.

5. Conclusão

A mudança na epidemiologia do OPC nas últimas décadas está associada à infecção pelo HPV, o que traz novas características e perspectivas para a doença. O perfil epidemiológico característico do OPC-HPV+ é de homens brancos e com idade variável, no momento do diagnóstico, embora mais jovens em relação aos demais cânceres de cabeça e pescoço, com condição socioeconômica mais alta e comportamento sexual oral de risco. Os motivos para essa mudança ainda não são evidentes, mas o aumento da infecção oral pelo vírus, atrelada às alterações nas dinâmicas sexuais é uma das teorias em discussão.

Embora esse seja o perfil mais comum, outros perfis também estão sendo acometidos e isso está pautado na variedade cultural de cada localidade geográfica no mundo. Como essa condição é de difícil detecção precoce, métodos têm sido estudados para que esse reconhecimento ocorra o mais breve possível.

Contudo, ainda não há um protocolo padrão, pois os testes disponíveis carecem de mais estudos. Nesse sentido, está à disposição a conscientização sobre a relação entre OPC e HPV, a vacinação contra o HPV, a educação sexual e, para o cirurgião-dentista, a sugestão de ensino continuado para ampliar o conhecimento e aprimorar técnicas clínicas, a fim de auxiliar na detecção precoce de lesões pré-malignas e malignas na orofaringe associadas ao HPV.

Desse modo há maiores chances de modificar o atual cenário mundial, com a diminuição da incidência do OPC-HPV e conseqüentemente, morbidades e mortalidade associadas.

São sugestões para trabalhos futuros: a investigação da história natural da doença e a abordagem profissional específica do Cirurgião-dentista no câncer orofaríngeo relacionado à infecção pelo HPV. Com isso é possível compreender melhor os aspectos iniciais dessa condição e atuar de modo mais incisivo na prevenção, na detecção e diagnóstico precoces.

Referências

Alves, N., & Cândido, P. L. (2016). *Anatomia para o curso de odontologia geral e específica*. (4a ed.). Editora Santos.

- Arif, R. T., Mogaddam, M. A., Merdad, L. A., & Farsi, N. J. (2022). Does human papillomavirus modify the risk of oropharyngeal cancer related to smoking and alcohol drinking? A systematic review and meta-analysis [O papilomavírus humano modifica o risco de câncer de orofaringe relacionado ao tabagismo e ao consumo de álcool? Uma revisão sistemática e meta-análise]. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 7(5), 1391-1401. <https://doi.org/10.1002/lio2.877>
- Badri, P., Ganatra, S., Baracos, V., Lai, H., & Amin, M. (2021). Oral cavity and oropharyngeal cancer surveillance and control in Alberta: a scoping review [Vigilância e controle do câncer de cavidade oral e orofaríngeo em Alberta: uma revisão do escopo]. *J Can Dent Assoc*, 87(14). <https://jcda.ca/14>
- Boraks, S. (2011). *Medicina bucal: tratamento clínico-cirúrgico das doenças bucomaxilofaciais*. Artes Médicas.
- Brasil. (2010). Conselho Federal de Odontologia. *Resolução nº 100 de 18 de março de 2010*. Baixa normas para a prática da cirurgia e traumatologia buco-maxilo-faciais, por cirurgiões-dentistas. <https://transparencia.cfo.org.br/ato-normativo/?id=1420>
- Brasil. (2016). Conselho Federal de Odontologia. *Resolução nº 176 de 06 de setembro de 2016*. Revoga as resoluções CFO-112/2011, 145/2014 e 146/2014, referentes à utilização da toxina botulínica e preenchedores faciais, e aprova outra em substituição. <https://transparencia.cfo.org.br/ato-normativo/?id=2331>
- Brasil. (2022a). Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estadiamento*. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/estadiamento>
- Brasil. (2022b). Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2023 – Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/estimativa-2023.pdf>
- Busch, C., Hoffmann, A. S., Viariso, D., Becker, B. T., Rieckmann, T., Betz, C., Bender, N., Schroeder, L., Hussein, Y., Petersen, E., Jagodzinski, A., Schäfer, I., Burandt, E., Kuhs, K. L., Pawlita, M., Waterboer, T., & Brenner, N. (2022). Detection of stage I HPV-driven oropharyngeal cancer in asymptomatic individuals in the Hamburg City Health Study using HPV16 E6 serology - A proof-of-concept study [Detecção de câncer de orofaringe em estágio I causado por HPV em indivíduos assintomáticos no Hamburg City Health Study usando sorologia HPV16 E6 - Um estudo de prova de conceito]. *EClinicalMedicine*, 53:101659. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101659>
- Carlander, A. F., Jakobsen, K. K., Bendtsen, S. K., Garset-Zamani, M., Lynggaard, C. D., Jensen, J. S., Grønhoj, C., & Buchwald, C. (2021). A contemporary systematic review on repartition of HPV-positivity in oropharyngeal cancer worldwide [Uma revisão sistemática contemporânea sobre a repartição da positividade do HPV no câncer de orofaringe em todo o mundo]. *Viruses*, 13(7), 1326. <https://doi.org/10.3390/v13071326>
- Cook, E. E., Gershman, S. T., Kim, J. J., Tamimi, R. M., Klevens, R. M., & Holmes, M. D. (2018). Trends of two HPV-associated cancers in Massachusetts: cervical and oropharyngeal cancer [Tendências de dois tipos de câncer associados ao HPV em Massachusetts: câncer cervical e orofaríngeo]. *Cancer Causes Control*, 29(4-5), 435-443. <https://doi.org/10.1007/s10552-018-1016-1>
- Drake, V. E., Fakhry, C., Windon, M. J., Stewart, C. M., Akst, L., Hillel, A., Chien, W., Ha, P., Miles, B., Gourin, C. G., Mandal, R., Mydlarz, W. K., Rooper, L., Troy, T., Yavvari, S., Waterboer, T., Brenner, N., Eisele, D. W., & D'Souza, G. (2021). Timing, number, and type of sexual partners associated with risk of oropharyngeal cancer [Momento, número e tipo de parceiros sexuais associados ao risco de câncer de orofaringe]. *Cancer*, 127(7), 1029-1038. <https://doi.org/10.1002/cncr.33346>
- Faraji, F., Rettig, E. M., Tsai, H., Asmar, M. E., Fung, N., Eisele, D. W., & Fakhry, C. (2019). The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer is increasing regardless of sex or race, and the influence of sex and race on survival is modified by human papillomavirus tumor status [A prevalência do papilomavírus humano no câncer de orofaringe está aumentando independentemente do sexo ou raça, e a influência do sexo e da raça na sobrevivência é modificada pelo status do tumor do papilomavírus humano]. *Cancer*, 125(5), 761-769. <https://doi.org/10.1002/cncr.31841>
- Gormley, M., Creaney, G., Schache, A., Ingarfield, K., & Conway, D. (2022). Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors [Reverendo a epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço: definições, tendências e fatores de risco]. *British Dental Journal*, 233(9), 780-786. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>
- Guo, F., Chang, M., Scholl, M., Mckinnon, B., & Berenson, A. B. (2022). Trends in oropharyngeal cancer incidence among adult men and women in the United States from 2001 to 2018 [Tendências na incidência de câncer orofaríngeo entre homens e mulheres adultos nos Estados Unidos de 2001 a 2018]. *Front Oncol*, 12, Article 926555. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.926555>
- Haegglblom, L., Attoff, T., Hammarstedt-Nordenvall, L., & Näsman, A. (2018). Human papillomavirus and survival of patients per histological subsite of tonsillar squamous cell carcinoma [Papilomavírus humano e sobrevida de pacientes por subsítio histológico de carcinoma espinocelular tonsilar]. *Cancer Medicine*, 7(5), 1717-1722. <https://doi.org/10.1002/cam4.1400>
- Kreimer, A. R., Shiels, M. S., Fakhry, C., Johansson, M., Pawlita, M., Brennan, P., Hildesheim, A., & Waterboer, T. (2018). Screening for human papillomavirus-driven oropharyngeal cancer: Considerations for feasibility and strategies for research [Triagem de câncer de orofaringe causado pelo papilomavírus humano: considerações sobre viabilidade e estratégias de pesquisa]. *Cancer*, 124(9), 1859-1866. <https://doi.org/10.1002/cncr.31256>
- Landy, R., & Chaturvedi, A. K. (2021). HPV16 E6 seropositivity and oropharyngeal cancer: Marker of exposure, risk, or disease? [Soropositividade HPV16 E6 e câncer de orofaringe: marcador de exposição, risco ou doença?]. *EBioMedicine*, 63:103190. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103190>
- Lechner, M., Vassie, C., Kavasogullari, C., Jones, O., Howard, J., Masterson, L., Fenton, T., Yarbrough, W., Waller, J., & Gilson, R. (2018). A cross-sectional survey of awareness of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers among general practitioners in the UK [Uma pesquisa transversal sobre a conscientização sobre o câncer de orofaringe associado ao papilomavírus humano entre médicos de clínica geral no Reino Unido]. *BMJ Open*, 8(7), Article e023339. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023339>
- Madeira, M. C., & Rizzolo, R. J. C. (2012). *Anatomia da face: bases anatomofuncionais para a prática odontológica*. (8a ed.). SARVIER.
- Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Chi, C. A. (2016). *Patologia oral e maxilofacial*. (4a ed.). Elsevier.
- Oliveira, T. C., & Garcia, P. G. (2019). Métodos diagnósticos para meningite tuberculosa: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Ciências Médicas e da Saúde*, 7(7), 1-4. <http://www.rbcm.com.br/detalhes/52/metodos-diagnosticos-para-meningite-tuberculosa--uma-revisao-sistemica>

- Robbins, H. A., Ferreiro-Iglesias, A., Waterboer, T., Brenner, N., Nygard, M., Bender, N., Schroeder, L., Hildesheim, A., Pawlita, M., D'Souza, G., Visvanathan, K., Langseth, H., Schlecht, N. F., Tinker, L. F., Agalliu, I., Wassertheil-Smoller, S., Ness-Jensen, E., Hveem, K., Grioni, S., ... Brennan, P. (2022). Absolute risk of oropharyngeal cancer after an HPV16-E6 serology test and potential implications for screening: results from the Human Papillomavirus Cancer Cohort Consortium [Risco absoluto de câncer orofaríngeo após um teste sorológico HPV16-E6 e possíveis implicações para triagem: resultados do Human Papillomavirus Cancer Cohort Consortium]. *Journal of Clinical Oncology*, 40(31), 3613-3622. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01785>
- Roman, B. R., & Aragonés, A. (2021). Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck [Epidemiologia e incidência de cânceres de cabeça e pescoço relacionados ao HPV]. *Journal of Surgical Oncology*, 124(6), 920-922. <https://doi.org/10.1002/jso.26687>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta paulista de enfermagem*, 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Rubió-Casadevall, J., Ciurana, E., Puigdemont, M., Sanvisens, A., Marruecos, J., Miró, J., Urban, A., Palhua, R., Martín-Romero, F., Ortiz-Duran, M. R., & Marcos-Gragera, R. (2022). Population-based analysis of trends in incidence and survival of human papilloma virus-related oropharyngeal cancer in a low-burden region of southern Europe [Análise populacional das tendências na incidência e sobrevivência do câncer orofaríngeo relacionado ao vírus do papiloma humano em uma região de baixa carga do sul da Europa]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(8), 4802. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084802>
- Scott-Wittenborn, N., D'Souza, G., Tewari, S., Rooper, L., Troy, T., Drake, V., Bigelow, E. O., Windon, M. J., Ryan, W. R., Ha, P. K., Kiess, A. P., Miles, B., Westra, W. H., Mydlarz, W. K., Eisele, D. W., & Fakhry, C. (2022). Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers at tertiary care centers in the United States over time [Prevalência do papilomavírus humano em cânceres de cabeça e pescoço em centros de atendimento terciário nos Estados Unidos ao longo do tempo]. *Cancer*, 128(9), 1767-1774. <https://doi.org/10.1002/cncr.34124>
- Tagliabue, M., Mena, M., Maffini, F., Gheit, T., Blasco, B. Q., Holzinger, D., Tous, S., Scelsi, D., Riva, D., Grosso, E., Chu, F., Lucas, E., Ridder, R., Rrehm, S., Bogers, J. P., Lepanto, D., Rubio, B. L., Kumar, R. V., Gangane, N., ... the members of The HPV-AHEAD Study Group. (2020). Role of human papillomavirus infection in head and neck cancer in Italy: the HPV-AHEAD Study [Papel da infecção por papilomavírus humano no câncer de cabeça e pescoço na Itália: o estudo HPV-AHEAD]. *Cancers (Basel)*, 12(12), 3567. <https://doi.org/10.3390/cancers12123567>
- Tommasi, M. H. (2013). *Diagnóstico em patologia bucal*. (4a ed.) Rio de Janeiro: Elsevier.
- Tortora, G. J., Derrickson, B., Botelho, A. C. C. (Trad.), et al. (2016). *Princípios de anatomia e fisiologia*. (14a ed.) Guanabara Koogan.
- Verhees, F., Demers, I., Schouten, L. J., Lechner, M., Speel, E. M., & Kremer, B. (2021). Public awareness of the association between human papillomavirus and oropharyngeal cancer [Conscientização pública sobre a associação entre papilomavírus humano e câncer de orofaringe]. *European Journal of Public Health*, 31(5), 1021-1025. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckab081>
- Weeramange, C. E., Liu, Z., Hartel, G., Li, Y., Vasani, S., Langton-Lockton, J., Kenny, L., Morris, L., Frazer, I., Tang, K. D., & Punyadeera, C. (2021). Salivary high-risk human papillomavirus (HPV) DNA as a biomarker for HPV-driven head and neck cancers [DNA salivar de papilomavírus humano de alto risco (HPV) como biomarcador para câncer de cabeça e pescoço causado por HPV]. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 23(10), 1334-1342. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.07.005>
- Wierzbicka, M., Klussmann, J. P., Giorgi, M. R. S., Wuerdemann, N., & Dikkers, F. G. (2021). Oral and laryngeal HPV infection: Incidence, prevalence and risk factors, with special regard to concurrent infection in head, neck and genitals [Infecção oral e laríngea por HPV: Incidência, prevalência e fatores de risco, com especial atenção à infecção concomitante na cabeça, pescoço e órgãos genitais]. *Vaccine*, 39(17), 2344-2350. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.047>
- Zhou, J. Z., Jou, J., & Cohen, E. (2021). Vaccine strategies for human papillomavirus-associated head and neck cancers [Estratégias de vacinas para cânceres de cabeça e pescoço associados ao papilomavírus humano]. *Cancers (Basel)*, 14(1), 33. <https://doi.org/10.3390/cancers14010033>