

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

MARIELLA CAMARGO MOTA

**IMPORTÂNCIA DA INFECÇÃO DO PAPILOMAVIRUS HUMANO
(HPV) NA CARCINOGENESE EM DIVERSOS SÍTIOS CORPORAIS**

Araraquara, SP

2021

MARIELLA CAMARGO MOTA

**IMPORTÂNCIA DA INFECÇÃO DO PAPILOMAVIRUS HUMANO
(HPV) NA CARCINOGENESE EM DIVERSOS SÍTIOS CORPORAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Christiane Pienna Soares

Araraquara, SP

2021

M917i Mota, Mariella Camargo.
Importância da infecção do papiloma vírus humano (HPV) na
promoção da carcinogênese em diversos sítios corporais / Mariella
Camargo Mota. – Araraquara: [S.n.], 2021.
56 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia Bioquímica)
– Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de
Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Christiane Pienna Soares.

1. Papilomavírus humano. 2. Infecção viral. 3. Câncer. 4
carcinogênese. I. Soares, Christiane Pienna, orient. II. Título.

Dedicatória

Dedico este trabalho a toda minha família e amigos, mas especialmente ao meu avô, que sempre quis me ver formada, espero que o senhor possa ver do céu.

Agradecimentos

Gostaria primeiramente de agradecer a minha família de sangue, pois sem o apoio tanto financeiro quanto psicológico, eu não teria conseguido ter a oportunidade de concluir minha graduação. Gostaria de agradecer também aos meus amigos, minha família que pude escolher, que esteve comigo ao longo de toda minha jornada, sempre me apoiando e me motivando para nunca desistir. E por fim, gostaria de agradecer a UNESP, esta maravilhosa universidade que me permitiu me desenvolver de tantas formas, serei eternamente grata.

Resumo

O HPV é um vírus que pode ser transmitido por via sexual, e é causada pelo papilomavírus humano. O HPV tem maior prevalência nas populações do sexo feminino. O HPV afeta principalmente as mucosas. Os principais sinais e sintomas da infecção por HPV são o surgimento de verrugas e seu diagnóstico ocorre por meio de exames clínicos e laboratoriais. A principal complicação causada pela infecção do HPV é a carcinogênese, processo biológico que favorece o crescimento de células cancerígenas com características propícias para formação de tumores malignos nos tecidos corporais afetados pelo HPV. O HPV está relacionado com a carcinogênese, por meio do seu mecanismo de infecção celular, provoca instabilidade genômica, que leva ao surgimento de células mutantes, com características pró-carcinogênicas. Atualmente, as ferramentas para o combate do HPV estão centradas na educação sexual para prevenção da infecção aliada ao uso de vacinas preventivas para o HPV.

Palavras-chave: papilomavírus humano, infecção viral, câncer, carcinogênese.

Abstract

HPV is a virus that can be transmitted sexually, and is caused by the human papillomavirus. HPV has a higher prevalence in female populations. HPV mainly affects the mucous membranes. The main signs and symptoms of HPV infection are the appearance of warts and their diagnosis occurs through clinical and laboratory tests. The main complication caused by HPV infection is carcinogenesis, a biological process that favors the growth of cancer cells with characteristics favorable to the formation of malignant tumors in body tissues affected by HPV. HPV is related to carcinogenesis, because through its mechanism of cell infection, it causes genomic instability, which leads to the emergence of mutant cells, with pro-carcinogenic characteristics. Currently, hpv-fighting tools focus on sex education to prevent infection combined with the use of preventive HPV vaccines.

Keywords: human papillomavirus, viral infection, cancer, carcinogenesis.

Sumário

Dedicatória	3
Agradecimentos	4
Resumo	5
Abstract.....	6
Introdução	8
Epidemiologia do câncer.....	8
Bases Moleculares do Câncer	9
1.3.1. História natural da infecção	11
1.4. Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do HPV	16
1.5. Mecanismo Molecular da Carcinogênese pelo HPV	18
OBJETIVOS.....	19
Objetivo geral	19
2.2. Objetivos específicos.....	19
METODOLOGIA.....	20
4. Infecção por HPV e carcinogênese.....	20
4.3.1. Câncer de Vulva e Vagina	24
4.3.2. Fatores Epidemiológicos	25
4.4.1. Fatores Epidemiológicos	27
4.5. Cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV	28
4.5.4. Laringe	33
4.5.5. Faringe	34
6. Conclusão.....	37

Introdução

Epidemiologia do câncer

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo e cerca de 70% das mortes por câncer ocorrem em países de baixa e média renda (OPAS/OMS, 2021). O mundo teve cerca de 19,3 milhões de novos casos de câncer e quase 10 milhões de morte por causa da doença, sendo o câncer de mama o mais comum, seguido pelo câncer de pulmão, colorretal, próstata e estômago (SUNG; FERLAY; SIEGEL; LAVERSANNE, et al, 2021).

No Brasil a quantidade de novos casos em 2020 foi de 626.030 e a mortalidade foi de aproximadamente 232.000, onde o câncer de mama foi o mais incidente seguido por próstata e colón (INCA, 2021a). Esses números tendem a aumentar até o ano de 2030 devido ao crescimento populacional, aumento da expectativa de vida e mudanças negativas no estilo de vida da população implicando em um aumento do tabagismo, hábitos alimentares pouco saudáveis, consumo de álcool exacerbado e comportamentos sedentários (ESPINA; HERRERO; SANKARANARAYANAN; KRUG, et al., 2018). A menor incidência de mortalidade nos países de alta renda ocorre devido maior conscientização dos fatores de risco, estímulos a uma vida mais ativa e saudável, programas de detecção precoce e tratamentos aprimorados (TORRE; SIEGEL; WARD; JEMAL, 2016). O câncer tem um impacto direto na economia, e embora o peso financeiro global exato do câncer seja desconhecido, em 2009, os gastos da Europa relacionados com o câncer foi de € 126 bilhões, para gastos diretos como despesas médicas, e para gastos indiretos como os relacionados a perdas de produtividade devido a morte prematura foram de € 42,6 bilhões e € 9,43 bilhões por dia de trabalho perdidos (VIEGAS et al, 2017). Quanto mais cedo for o diagnóstico do câncer, melhores serão as chances do seu prognóstico, o problema é que o câncer é uma doença silenciosa e muitas vezes este diagnóstico ocorre apenas durante o surgimento das metástases clinicamente detectáveis (VAIDYANATHAN et al, 2018). O exame mais utilizado para o

diagnóstico do câncer é a biopsia do tecido afetado, porém dada a sua natureza invasiva está associado a algumas limitações como o risco ao paciente, preparação da amostra, sensibilidade e precisão, custo dos procedimentos e testes invasivos (RUBIS; KRISHNAN; BEBAWY, 2019). Além disso os tratamentos atuais da doença incluem intervenção cirúrgica, radiação e uso de drogas quimioterápicas, que muitas vezes matam as células saudáveis e resultam na toxicidade em pacientes (ZAIMY; SAFFARZADEH; MOHAMMADI; POURGHADAMYARI, et al, 2017). Quanto mais cedo for detectado o câncer, melhor a probabilidade de o tratamento ser bem-sucedido, por isso é importante que a triagem se baseie em métodos de alta sensibilidade e especificidade, e quanto menos invasivas e mais baratas elas forem isso vai garantir uma maior aplicabilidade (WANG; KACZOR-URBANOWICZ; WONG, 2017). Felizmente com os avanços da tecnologia na área da saúde a tendência é de que os exames para detecção do câncer e tratamento da doença ocorra da forma menos invasiva possível, como por exemplo vacinas terapêuticas para o tratamento do câncer e exames de detecção do câncer a partir de biomarcadores como as vesículas extracelulares (URABE; KOSAKA; ITO; KIMURA, et al, 2019).

Bases Moleculares do Câncer

O câncer é resultado de um acúmulo de mutações genéticas que acarretam na proliferação celular descontrolada (VAZQUEZ; KAMPHORST; MARKERT; SCHUG, et al, 2016). O ciclo celular é uma sequência complexa de eventos por meio dos quais uma célula duplica seu conteúdo e depois se divide, para isso muitas proteínas regulatórias são necessárias para garantir uma reprodução controlada, incluindo os proto-oncogenes e genes supressores de tumor, alterações em qualquer um desses mecanismos reguladores podem levar à reprodução de células que carregam mutações genéticas ou números anormais de cromossomos, resultando em instabilidade genômica (KENTSIS, 2020). Em células normais os proto-oncogenes atuam como fatores de crescimento celular, podendo controlar a proliferação e diferenciação celular, e quando sofrem mutações e se tornam oncogenes, passam a impulsionar a multiplicação celular descontrolada, papel fundamental na patogênese do câncer (KONTOMANOLIS; KOUTRAS; SYLLAIOS; SCHIZAS, et al, 2020). O papel central do supressor de tumor é interromper o ciclo

celular quando são encontrados danos no DNA, caso esses genes sofram mutações e não funcionem corretamente, não ocorrerá a indução de apoptose, nem a parada do ciclo celular na presença de danos no DNA, que serão passados para as células filhas (ENGELAND, 2018). Assim um excesso de mutações nos genes proto-oncogenes e nos supressores de tumor podem levar a progressão do câncer (WANG; WU; RAJASEKARAN; SHIN, 2018).

Essas mutações podem ocorrer devido a fatores ambientais, hereditariedade e também aos erros aleatórios cometidos durante a replicação do DNA (TOMASETTI; LI; VOGELSTEIN, 2017). Segundo o princípio de seleção natural de Charles Darwin, as mutações somáticas que ocorrem a cada rodada de replicação do DNA trazem alterações epigenéticas que podem promover a evolução da espécie, mas também podem trazer consequências funcionais promovendo doenças malignas humanas (JIANG; CREWS; HOLM; JAMIESON, 2017). A predisposição ao câncer hereditário é responsável por aproximadamente 5–10% de todos os cânceres diagnosticados (TSAOUSIS; PAPADOPOULOU; APESSOS; AGIANNITOPOULOS, et al, 2019). Sendo assim a hereditariedade é importante, mas não é decisiva, as condições ambientais estão fortemente relacionadas com o desenvolvimento do câncer, fatores como a exposição a luz solar, tabaco, aflatoxinas, infecção por vírus (como o do HPV) entre outros contribuem para o desenvolvimento precoce do câncer por causarem instabilidade genômica (KENTSIS, 2020).

1.3. Papilomavírus Humano (HPV)

Estudos sugerem que o HPV tem sido encontrado na humanidade há mais de 500 mil anos, sendo que as infecções atingiram os humanos pertencentes as espécies ancestrais, comuns do homem moderno, como os neandertais da Europa e dos denisovanos da Ásia (PIMENOFF; DE OLIVEIRA; BRAVO, 2017). Os primeiros relatos escritos do HPV foram realizados por gregos e romanos que descreveram a existência de verrugas palmares, plantares e genitais (ORIEL, 1971). Em 1982, o virologista Harald ZurHausen conseguiu identificar a carcinogênese induzida pelo vírus HPV e descreveu o tipo HPV16 como promotor do câncer (HAUSEN, 2009). Atualmente, sabe-se que o HPV é responsável por 5% de incidência de todos os tumores do mundo e 30% de todos os cânceres causados por agentes patógenos (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019). A influência do vírus

sobre o câncer ocorre principalmente nos tumores cervicais e também em cânceres de orofaringe, pele, anogenitais como: vulva, vagina, pênis e ânus. A infecção do HPV também está associada a lesões cutâneas e em mucosas como verrugas e papilomas (SANJOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018).

1.3.1. História natural da infecção

O HPV é a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo atualmente (BURD; DEAN, 2016). A transmissão do HPV se dá principalmente por relações sexuais desprotegidas, via contato pele com pele durante o sexo: vaginal, anal e oral com um parceiro infectado. Mas ela também pode ocorrer via modelos verticais e horizontais. A via vertical é a transmissão que ocorre quando a mãe passa o vírus para o feto durante a gestação e/ou nascimento (em casos de parto normal ou cesárea). O DNA do HPV foi encontrado na cavidade oral de recém nascidos, sangue do cordão umbilical, leite materno, líquido amniótico e placenta. No bebê, o HPV pode causar papilomatose laríngea e respiratória. Já a infecção via horizontal pode ocorrer por meio de comportamentos e contatos sexuais como por exemplo o contato da mão com a genital infectada ou vice-versa, mas também pode ocorrer por meio de víriões infecciosos presentes na superfície de lugares públicos e encontrados até em equipamentos e instalações médicas. Alguns estudos também mostram a infecção por meio de rotas intrafamiliares onde gestantes negativas para o vírus HPV foram acompanhadas por 14 meses e 16,9% dos filhos foram diagnosticados com infecções por HPV (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019).

O papiloma vírus humano é extremamente específico, não havendo relatos de uma espécie de HPV causando infecção em outras espécies. Também apresentam tropismo específico para células epiteliais podendo levar a lesões na pele e na mucosa (genital, oral, laringe, esôfago), e sua replicação ocorre nos núcleos de células escamosas epiteliais (DOORBAR, 2005). O HPV é um patógeno epitelial obrigatório, as infecções e a reprodução do vírus são totalmente dependentes da diferenciação dos queratinócitos (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019). Devido à pequena capacidade de codificação do genoma viral, o HPV

depende do maquinário de replicação do DNA do hospedeiro para sintetizar seu DNA (MOODY, 2017).

As partículas virais entram no organismo do hospedeiro por meio de microtraumas e assim ganham acesso às células tronco epiteliais e as células epiteliais basais, na maioria dos casos o HPV de baixo risco depende das células tronco epiteliais para o sucesso em sua reprodução e infecção a longo prazo uma vez que não conseguem propiciar um caráter de imortalidade a célula como ocorre nos tipos de HPV de alto risco. O HPV possui três tipos de infecção: latente, crônica e aguda. A latente é caracterizada quando o genoma viral está presente nas células infectadas, porém de forma inativa, e a reativação pode ocorrer muito tempo depois da infecção inicial em casos de baixa da imunidade. A infecção crônica possui a condição de ser persistente, ou seja, fica ativa por longos períodos e é a mais provável para o desenvolvimento do câncer. Já a aguda é aquela onde ocorre a eliminação espontânea do vírus (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019).

A infecção do tipo aguda é a mais comum, apesar das altas taxas de cânceres causados pelo HPV, por incrível que pareça a maioria dos tipos de HPV tanto de baixo quanto alto risco não progridem para o câncer e acabam sendo eliminadas espontaneamente em até 18 meses. O que de fato induz o processo de carcinogênese e progressão da doença é a infecção crônica que pode durar anos e aumentar os níveis de oncogenes E6 e E7 (proteínas virais responsáveis por causar instabilidade genômica) levando a uma desregulação do ciclo celular e causando diversas mutações genéticas nas células cutâneas e mucosas infectadas e eventual integração do DNA viral episossomal com a cromatina do hospedeiro (DOORBAR; QUINT; BANKS; BRAVO, et al, 2012). O HPV tanto de alto quanto de baixo risco, infecta as células da camada basal do epitélio por meio de microtraumas e assim conseguem acesso às células de autorrenovação (células basais) e promotores de proliferação celular como parte do processo de cicatrização da ferida. O capsídeo interage com proteoglicanos de sulfato de heparina na membrana basal do hospedeiro o que induz uma mudança conformacional que permite o vírus se ligar com um receptor secundário na superfície dos queratinócitos basais e assim consegue entrar na célula do hospedeiro por endocitose, ele sofre o processo de

desnudamento e subsequentemente a internalização do DNA viral no núcleo celular do hospedeiro (MCBRIDE, 2017). Após a infecção do núcleo das células basais na área danificada o DNA viral sofre o primeiro ciclo de replicação, o DNA do HPV é mantido em forma episomal e a expressão das proteínas virais é baixa e fortemente controlada (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019).

O ciclo de vida do HPV está intimamente relacionado ao status de diferenciação do queratinócito da célula hospedeira e é caracterizado por fases distintas de replicação. O processo de amplificação viral ocorre em três fases, a primeira consiste na amplificação limitada do DNA viral, isso contribui para que o vírus não seja detectado pelo sistema imune do hospedeiro, e esse controle ocorre por meio da proteína E8^{E2} (que é uma proteína derivada da proteína viral E2) que tem a capacidade de restringir o ciclo viral. Na segunda fase ocorre a replicação de manutenção, momento em que o genoma viral se replica no mesmo ritmo das células infectadas do hospedeiro e durante a terceira fase que é conhecida como produtiva, é dependente da diferenciação epitelial, é o momento em que ocorre a maior taxa de amplificação do genoma viral, que são empacotados em forma de vírions infecciosos e conforme ocorre a descamação natural do tecido acontece a liberação destas partículas virais (SENAPATI; SENAPATI; DWIBEDI, 2016).

Um fator importante que leva ao aumento da expressão das oncoproteínas virais E6 e E7 é a integração do DNA viral à cromatina do hospedeiro; esse fato pode acontecer durante a fase de manutenção da replicação viral, momento em que E2 (proteína viral responsável pela transcrição, replicação e partição do genoma viral) garante que os genomas virais em baixo número de cópias sejam efetivamente particionados nas células filhas, amarrando-as a cromatina do hospedeiro (9). Quando ocorre a integração do DNA viral com o do hospedeiro ocorre a inativação da proteína E2, que tem também como uma de suas funções o controle da expressão de E6 e E7, e uma vez que E2 está inativa, ela não é mais capaz de reprimir a expressão dos oncogenes virais E6 e E7, e por isso ocorre um aumento na expressão desses genes (SCHMITZ; DRIESCH; JANSEN; RUNNEBAUM, et al, 2012).

1.3.2. Genoma Viral

O HPV é um vírus não envelopado, com uma estrutura icosaédrica de aproximadamente 50-60 nm, seu genoma se apresenta em forma episomal composto por dupla fita com cerca de 8.000 pares de base (DOORBAR; EGAWA; GRIFFIN; KRANJEC, et al, 2015). L1 e L2 são as proteínas estruturais do vírus e estão presentes no capsídeo. L1, a maior proteína do capsídeo, é responsável pela ligação da partícula viral com receptores de sulfato de heparina dispostos na membrana basal do hospedeiro, permitindo assim a entrada do vírus na célula (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019). Após sua entrada, L1 será dissociada do complexo com o genoma viral e L2, a proteína menor do capsídeo, e vai mediar a entrada do genoma viral para o núcleo da célula epitelial do hospedeiro (SYRJÄNEN, 2018). Nas fases finais do ciclo de vida do vírus, ou seja, nas camadas superiores do epitélio, onde as células já se encontram diferenciadas, os genomas virais amplificados vão ser empacotados em partículas virais produzidas a partir das proteínas de revestimento L1 e L2 (EGAWA; EGAWA; GRIFFIN; DOORBAR, 2015).

Durante o ciclo de vida do HPV, E1 e E2 estão entre as primeiras proteínas virais a serem expressas (SYRJÄNEN, 2018). São proteínas funcionais, responsáveis pela replicação do vírus, E1 e E2 formam um complexo que se liga ao local de início da replicação. Após a ligação E2 é expulso do complexo. E1 é uma helicase que desenrola a origem viral e recruta fatores celulares do hospedeiro para replicação do genoma viral. A proteína E2 atua como uma transativadora transcricional e repressora de genes virais (E6 e E7) e para alguns tipos de papilomavírus também atua amarrando o genoma viral à cromatina hospedeira para manter e particionar os genomas extracromossômicos (SAKAKIBARA; MITRA; MCBRIDE, 2011). E4 é uma proteína importante para a disseminação do vírus no hospedeiro (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019). Ela é expressa abundantemente nas camadas superiores das lesões e é responsável pela reorganização de filamentos de queratina facilitando a liberação e transmissão do vírus. E5 é considerada uma viroporina, pois é capaz de formar poros na membrana celular da célula hospedeira, assim modulando a homeostase de íons, transferência de vesículas, produção de vírions e penetração do genoma viral. Também desenvolve um papel crítico no crescimento celular por interferir em vias importantes

e aumentar a atividade transformadora de E6 e E7 regulando fatores de crescimento como: receptores EGFR do fator de crescimento epitelial (MCBRIDE, 2017).

A atividade pró-carcinogênese também inclui a inibição de apoptose induzida pelo fator de necrose tumoral (TNF- α) e CD95, e inibição das funções imunológicas inibindo a atividade das células NK gerando uma fraca resposta imune antiviral, contribuindo assim para a sobrevivência das células infectadas (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019). E6 e E7 tem como alvos principais as proteínas supressoras de tumor p53 e pRb respectivamente. A ligação com estas proteínas causa a degradação das mesmas, acarretando na progressão não programada do ciclo celular (HOPPE-SEYLER; BOSSLER; BRAUN; HERRMANN, et al, 2018). A degradação de p53 causada por E6 tem como consequência a não sinalização de parada do ciclo celular caso algum erro seja detectado durante o processo e também o bloqueio de vias de sinalização da apoptose celular. Além disso E6 é responsável pela ativação de vias que garantem a super expressão da enzima telomerase, que impede que ocorra o encurtamento dos telômeros garantindo imortalidade celular, e também estimula vias indutoras da angiogênese que é importante para a manutenção do tumor (PAL; KUNDU, 2020). Com a degradação de pRb, E7 força as células infectadas a permanecer no estado proliferativo do ciclo, na fase S mais especificamente, onde ocorre a diferenciação do epitélio fornecendo condições para replicação do DNA viral, e E7 também impede que as células consigam sair do ciclo celular (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019). Assim, E6 e E7 aumentam a instabilidade genômica e promovem o acúmulo de anormalidades cromossômicas (SANJOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018). As células infectadas com HPV que apresentam a coexpressão de E6 e E7 garantem um ambiente perfeito para manter uma sinalização proliferativa. O estímulo de crescimento atípico mediado por E7 devido a degradação de pRb pode ser estabilizado por p53, porém E6 é responsável por degradar p53, garantindo assim a fuga de todos os checkpoints do ciclo celular levando a celular para uma sequência incontrolável de divisões celulares (PAL; KUNDU, 2020).

1.3.3. Tipos de HPV (alto risco e baixo risco)

O HPV compreende um grupo diverso que possui diferentes tropismos epiteliais e estratégias em seus respectivos ciclos de vida. Eles são classificados como de alto risco, quase sempre associados ao desenvolvimento de neoplasias e de baixo risco, raramente associados ao desenvolvimento de neoplasias (J et al, 2012). Podem ser divididos em 5 grupos: *alpha*, *beta*, *gama*, *mu* e *nu*. O grupo *alpha* pode ser dividido em mucosa (alto risco e baixo risco) e pele (baixo risco). Já os grupos *beta*, *gama*, *mu* e *nu* afetam apenas a pele e são todos de baixo risco, podendo ser um fator de risco para o surgimento de câncer de pele apenas em pessoas imunodeprimidas ou que apresentem epidermodisplasiaverruciforme (SANJOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018). Os tipos de HPV de alto risco são os agentes etiológicos de vários tipos de câncer, como os de colo do útero, vagina, vulva, ânus, pênis e um subconjunto de cabeça e pescoço, principalmente o câncer de orofaringe (GHEIT, 2019). O HPV de baixo risco pode ser um fator de risco apenas em casos de imunossupressão ou em indivíduos que sofrem de epidermodisplasiaverruciforme (EV) (EGAWA; EGAWA; GRIFFIN; DOORBAR, 2015).

Os HPV's da família *alpha* com tropismo para mucosa de baixo risco induzem a formação de verrugas genitais benignas, e os com tropismo para pele podem causar verrugas comuns e plantares. E os gêneros *beta*, *gama*, *mu* e *nu* também levam a formação de verrugas cutâneas (GHEIT, 2019). A diferença entre a propensão de HPVs de alto e baixo risco causarem câncer é associada às diferenças entre suas respectivas oncoproteínas E6 e E7 (DREWA; CASE; POL, 2019). As oncoproteínas E6 e E7 dos HPV's de alto risco possuem alta capacidade de evasão do sistema imunológico inato do hospedeiro, levando à incapacidade do hospedeiro de gerar uma resposta imune adequada para eliminar o vírus e controlar a infecção, isso resulta em uma infecção persistente que facilita a progressão do câncer (DOORBAR; QUINT; BANKS; BRAVO, et al, 2012).

1.4. Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do HPV

Comportamentos como: más condições de higiene, tabagismo, uso de contraceptivos orais, exposição adietilestilbestrol (DES), predisposição genética (PAL; KUNDU, 2020), quantidade de parceiros sexuais, pacientes imunossuprimidos

e o consumo de álcool (LEEMANS; SNIJDERS; BRAKENHOFF, 2018) podem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento do câncer nas pessoas infectadas pelo vírus do HPV (BURD; DEAN, 2016). Problemas como a falta de conscientização adequada e programas de triagem efetivos, inacessibilidade ao diagnóstico adequado, procedimentos e tratamento eficientes, juntamente com um aumento da exposição aos fatores de risco aumentam as probabilidades da infecção pelo vírus e possível desenvolvimento do câncer (PAL; KUNDU, 2020). A utilização de preservativo durante relações sexuais, incluindo também a proteção para sexo oral é de extrema importância para prevenir a infecção pelo vírus (TIMBANG; SIM; BEWLEY; FARWELL, et al., 2019). O diagnóstico da infecção por HPV leva em conta os dados da história, exame físico e exames complementares com a pesquisa direta do vírus ou indiretamente através das alterações provocadas pela infecção nas células e no tecido. As técnicas utilizadas para o diagnóstico são: papanicolau; colposcopia e peniscopia; biópsia; teste de hibridização molecular; captura híbrida; reação em cadeia de polimerase (PCR); hibridização in situ (NICOLAU, 2002). A maior parte dos exames que temos hoje são citológicos, baseados na biópsia dos tecidos em busca de lesões pré cancerígenas já estabelecidas no paciente (BURD; DEAN, 2016). Quando o paciente está infectado e não apresenta ainda nenhum tipo de lesão os testes acabam não sendo eficazes e por isso é muito importante a conscientização da população para realização de testes de rotina, pois os diagnósticos precoces são muito eficientes para prevenir o avanço do processo de carcinogênese (TIMBANG; SIM; BEWLEY; FARWELL, et al, 2019). A ciência está em constante busca pela inovação e aperfeiçoamento de tecnologias para detecção do HPV de forma menos invasiva, como por exemplo amostras colhidas do soro e da saliva do paciente (WAI; STROHL; ZANTE; HA, 2020). As vacinas contra o HPV são altamente eficazes na prevenção de verrugas e doenças relacionadas ao HPV (ATHANASIOU; BOWDEN; PARASKEVAIDI; FOTOPOULOU, et al, 2020). Atualmente temos disponíveis no mercado 3 vacinas profiláticas contra o HPV produzidas a partir de partículas virais (capsídeo maior L1), Cervarix, a vacina bivalente (HPV-16/18) (GSK, Middlesex, UK); Gardasil, uma vacina 4-valente (HPV-6/11/16/18) (Merck, Kenilworth, NJ, EUA); e o recentemente lançado Gardasil 9, um 9-valente (HPV-6/11/16/18/31/33/45/52/59) vacina (Merck). As vacinas são seguras e altamente eficazes contra os tipos mais comuns de HPV encontrado em câncer cervical e outros cânceres anogenitais (SYRJÄNEN, 2018). Vale a pena ressaltar

que a vacina é profilática e não cura as células que já estão infectadas (HOPPE-SEYLER; BOSSLER; BRAUN; HERRMANN, et al, 2018), isso por que quando ocorre a integração do genoma do vírus com o do hospedeiro os níveis de expressão de L1 se tornam baixos, quase indetectável e como a vacina tem como alvo o próprio L1, dificulta a localização do mesmo pelas células do sistema imune tornando a vacina inútil para fins terapêuticos (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019). Vacinas terapêuticas têm o potencial de erradicar o HPV e doenças malignas associadas a ele (HANCOCK; HELLNER; DORRELL, 2018). As oncoproteínas E6 e E7 são alvos terapêuticos perfeitos para tratamentos contra HPV uma vez que são altamente específicos o que evitaria problemas como efeitos colaterais em tecidos saudáveis (HOPPE-SEYLER; BOSSLER; BRAUN; HERRMANN, et al, 2018). Com esforços contínuos para melhorar e desenvolver estratégias de tratamento terapêutico, as vacinas terapêuticas contra o HPV se tornarão clinicamente disponíveis em um futuro próximo (YANG; FARMER; WU; HUNG, 2016).

1.5. Mecanismo Molecular da Carcinogênese pelo HPV

Foi publicado por Hanahan e Weinberg nos anos 2000 um estudo conhecido como "The Hallmarks of Cancer", que define as seis principais características que diferenciam uma célula sadia para uma célula com câncer. Essas características são: auto suficiência de sinais estimuladores de crescimento, insensibilidade para fatores de inibição de crescimento, invasão de tecidos saudáveis, potencial ilimitado a multiplicação, estímulo do processo de angiogênese e imortalidade celular (HANAHAN; WEINBERG, 2000). O mecanismo responsável pela carcinogênese causada pelo vírus HPV é conduzido principalmente pelas oncoproteínas E6 e E7, uma vez que elas possuem o potencial para induzir todos os "hallmarks" do câncer (PAL; KUNDU, 2020). E7 se liga a pRb e o inativa, levando à uma proliferação descontrolada do ciclo celular, que poderia ser inativada pela ação do supressor de tumor p53 que normalmente induziria a apoptose, porém ele também se encontra inativo devido a ligação com E6 (HANCOCK; HELLNER; DORRELL, 2018), dessa forma a coação entre E6 e E7 leva a inativação da atividade de supressores de

tumor, aumentando atividades oncogênicas, induzindo a proliferação celular e aumentando a instabilidade genômica (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019).

E6 também é capaz de estimular vias que garantem a imortalidade pela super expressão da telomerase e estimulação da angiogênese que é garantida pela inativação de p53 que regula positivamente inibidores da angiogênese e negativamente indutores da angiogênese (PAL; KUNDU, 2020). O mecanismo de integração genômica também é um importante mecanismo molecular utilizado pelo vírus para promoção da carcinogênese, e é observado em cerca de 80% dos cânceres HPV's positivos (HOPPE-SEYLER; BOSSLER; BRAUN; HERRMANN, et al, 2018). A célula possui um sistema de defesa para reparar danos exógenos e endógenos sofridos no DNA que é denominado de Resposta ao Dano no DNA (DDR), ele atua monitorando os checkpoints do ciclo celular, mas devido a atuação das oncoproteínas E6 e E7 os pontos de checagem não estão atuando corretamente, assim, a resposta ao dano não ocorre da maneira correta permitindo a integração do DNA viral o DNA do hospedeiro, e devido a esta integração E2 perde sua atividade e com isso os níveis de E6 e E7 aumentam pois não estão mais sendo reprimidos por E2 (SENAPATI; SENAPATI; DWIBEDI, 2016).

OBJETIVOS

Objetivo geral

Atualmente o HPV é conhecido principalmente por sua correlação com o câncer de colo de útero, porém, ele afeta diversos sítios corporais, e quanto mais rápido o diagnóstico melhor serão os resultados do tratamento. Por isso, o objetivo principal é divulgar a influência do HPV em outros sítios corporais e determinar, por meio de uma revisão bibliográfica, a correlação e a importância da infecção por HPV no desenvolvimento de cânceres malignos nesses diversos sítios corporais.

2.2. Objetivos específicos

- Sintetizar informações importantes relacionadas ao mecanismo e genoma do HPV para uma melhor compreensão sobre sua influência no processo de carcinogênese nos diversos sítios corporais que ele afeta.
- Discutir sobre o processo de carcinogênese influenciado pelo HPV.
- Discutir sobre os sítios corporais que podem ser afetados pelo HPV- Mostrar outros fatores de risco que associados ao HPV podem acelerar o processo de carcinogênese.

METODOLOGIA

Após a definição do tema, foram levantados, nas principais bases de dados Pub Med, Google Acadêmico, Inca e Who informações e artigos em periódicos indexados, compreendidos no período de 6 anos (2015-2021), utilizando as seguintes palavras-chave: HPV, HPV natural history, HPV genome, HPV and cancer, HPV and carcinogenesis, HPV treatment, HPV epidemiology, cancer, carcinogenesis, HPV and cervical cancer, HPV cervical cancer epidemiology, cervical cancer riskfactors, cervical cancer treatment, cervical cancer hormonescarcinogenesis, cervical cancer HPV co-infection, HPV vulva cancer, HPV vagina cancer, vulva cancer riskfactors, vagina cancer riskfactors, vulva cancer epidemiology, vagina cancer epidemiology, HPV anal cancer, HPV penis cancer, anal cancer riskfactors, penis cancer riskfactors, anal cancer epidemiology, penis cancer epidemiology, HPV head and neckcancer, head and neck cancer epidemiology, head and neck cancer riskfactors, head and neckcancer and tobaccoconsumption, head and neckcancer and alcoholconsumption, HPV and oral cavitycancer, HPV and laryngealcancer, HPV and pharyngealcancer, HPV and esophageal câncer.

4. Infecção por HPV e carcinogênese

4.1. Câncer cervical associado ao HPV

O carcinoma cervical surge do epitélio cervical normal por meio do desenvolvimento progressivo de lesões intraepiteliais cervicais de baixo e alto grau (CINs), onde a

infecção pelo vírus do HPV desempenha o papel causador principal (OLUSOLA; BANERJEE; PHILLEY; DASGUPTA, 2019). O câncer do colo do útero está associado à infecção persistente por subtipos oncogênicos do vírus HPV, especialmente os tipos 16 e 18 que são responsáveis por 70% dos cânceres cervicais e lesões cervicais pré-cancerosas. As infecções persistentes e lesões pré-malignas se estabelecem dentro de 5 a 10 anos e o câncer invasivo surge ao longo de muitos anos, com um pico quando as mulheres atingem seus 35-55 anos de idade (SCHIFFMAN; CASTLE; JERONIMO; RODRIGUEZ, et al, 2007). O colo do útero é a parte inferior do útero é conectado à vagina por meio do canal endocervical, que é revestido por epitélio escamoso estratificado e epitélio colunar que cobre o ectocérvice e o endocérvice, respectivamente e a zona de transição entre essas células é chamada de junção escamocolunar, local preferencial onde as transformações pré-maligna das células ocorrem (BALASUBRAMANIAM; BALAKRISHNAN; OON; KAUR, 2019).

A expressão viral é responsável por causar anormalidades histológicas, incluindo proliferação celular basal, aumento nuclear e presença de figuras mitóticas anormais, que definem a neoplasia intraepitelial cervical (CIN), os diferentes graus do CIN são utilizados para classificar a gravidade da neoplasia intraepitelial cervical (MITRA; TZAFETAS; LYONS; FOTOPULOU, et al., 2016).

No quadro de CIN 1 existe uma boa maturação com poucas anormalidades nucleares e figuras mitóticas, e as células indiferenciadas estão presentes apenas nas camadas mais profundas do epitélio. A CIN 2 é marcada pelas alterações displásicas que ocorrem aproximadamente na metade inferior ou nos dois terços inferiores do epitélio, e maiores manifestações de anormalidades nucleares quando comparado com CIN 1. E no estágio mais grave CIN 3, a diferenciação e estratificação do epitélio podem estar totalmente ausentes ou presentes apenas no quarto superficial do epitélio com numerosas figuras mitóticas e as anormalidades nucleares se estendem por toda a espessura do epitélio (IARC, 2021). CIN1 são lesões que normalmente não apresentam integração genômica e possuem baixos níveis de E6 e E7 (8) e cerca de 60% irá regredir espontaneamente em até um ano (MELLO; SUNDSTROM, 2021). A transição de CIN 1 para CIN 2/3 demanda um acúmulo de células anormais do epitélio. Isso é conseguido por meio da proliferação celular, um fator crítico para o desenvolvimento do tumor, que ocorre mediante a

elevação de E6 e E7 causada na maioria dos casos pela integração genômica (MCBRIDE, 2017).

4.1.2. Fatores Epidemiológicos

O câncer cervical é o mais comum entre as mulheres, com cerca de 570 mil novos casos ao redor do mundo por ano e é responsável por 311 mil óbitos no mundo anualmente (LEI; PLONER; ELFSTRÖM; WANG et al., 2020). Cerca de 80% da população feminina sexualmente ativa vai ser infectada pelo vírus do HPV em alguma etapa de suas vidas, tanto é que aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo todo são portadores do vírus e quando comparamos essa informação com a incidência anual de novos casos de câncer de colo de útero causados por HPV podemos concluir que o câncer é um raro desfecho, sendo assim a infecção pelo vírus é um fator necessário mas não suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical (INCA, 2021a). Além dos comportamentos de risco que podem aumentar as chances da infecção crônica por subtipos oncogênicos de alto risco do papiloma vírus humano, como por exemplo o sexo desprotegido (YUANYUE; BALOCH; YASMEEN; TAO, et al, 2018), existem outros fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento da neoplasia. A coinfeção com outra IST (BURD; DEAN, 2016), o consumo de tabaco pode dobrar o risco do desenvolvimento do carcinoma (COHEN; JHINGRAN; OAKNIN; DENNY., 2019), a cada 5 anos de uso contínuo de anticoncepcional oral as chances de desenvolver câncer cervical é aumentada em 1,9 vezes (JOHNSON; JAMES; MARZAN; ARMAOS, 2019) e indivíduos imunodeprimidos, recém transplantados ou HIV positivos, possuem maiores chances de terem um processo carcinogênico acelerado (BURD; DEAN, 2016). A ampliação global da vacinação contra o HPV e uma melhoria no sistema de triagem tem potencial para tornar o câncer cervical uma doença rara nas próximas décadas (ARBYN; WEIDERPASS; BRUNI; SANJOSÉ, et al., 2020). Porém existe uma grande diferença entre o sistema público de saúde dos países desenvolvidos e subdesenvolvidos, estima-se que cerca de 85% das mortes por câncer cervical em todo o mundo ocorrem em países de baixa e média renda, onde a taxa de mortalidade é 18 vezes maior do que em países desenvolvidos (BALASUBRAMANIAM; BALAKRISHNAN; OON; KAUR, 2019). Menos de 30% dos países de média e baixa renda implementaram um sistema de vacinação contra o

HPV e apenas cerca de 20% das mulheres desses países foram testadas para câncer de colo de útero. Além da falta de investimentos em campanhas de vacinação e triagem, outro desafio para os países de baixa e média renda é o exame padronizado de Papanicolau, que necessita de consultas de acompanhamento para ser eficaz, e muitas vezes o acesso ao primeiro exame já é escasso e impossibilitando o agendamento do retorno (VU; YU; AWOLUDE; CHUANG, 2018).

4.2. Coinfecções, HPV e carcinogênese

A *Chlamydia trachomatis* é a bactéria mais comum em infecções sexualmente transmissíveis no mundo, por ser assintomática na maioria dos casos acaba sendo uma doença silenciosa que pode trazer graves consequências, especialmente para o sexo feminino, já que os antígenos liberados por este microrganismo, podem causar o rompimento da integridade tubária causando infertilidade, susceptibilidade à gravidez ectópica e inflamação pélvica crônica (WITKIN; MINIS; ATHANASIOU; LEIZER, et al, 2017). O envolvimento da clamídia na carcinogênese do câncer cervical em coinfecções com o vírus do HPV ainda não foi completamente esclarecido, mas acredita-se que por danificar a barreira da mucosa acaba aumentando a susceptibilidade de uma infecção pelo vírus HPV e também pelo fato de a bactéria conseguir interferir na resposta imune do hospedeiro, ela diminui as chances da eliminação do vírus contribuindo para persistência do vírus e a progressão do câncer (MANCINI; VESCIO; MOCHI; ACCARDI, et al, 2018). Em um estudo realizado com mulheres HPV positivo, a coinfecção com clamídia foi significativamente associada ao diagnóstico de neoplasia de alto grau. Outra infecção sexualmente transmissível que colabora para o processo de carcinogênese do HPV é a infecção causada pelo vírus HIV (GUIRDY; SCOTT, 2017). Devido ao ciclo de reprodução do HIV acontecer dentro dos linfócitos T CD4+, células produzidas pela glândula do timo responsáveis por memorizar, reconhecer e destruir os microrganismos estranhos, o hospedeiro perde sua capacidade de responder a agressores externos e o corpo passa a estar mais vulnerável a doenças oportunistas como o HPV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). O comprometimento do sistema imunológico causa um aumento nas chances de ocorrer uma infecção pelo vírus do HPV, prevalência, persistência e progressão para doença (DREYER, 2018).

Mulheres que seguem corretamente a terapia antirretroviral reduzem o risco de infecção pelo HPV de alto risco e diminuem a incidência de lesões intraepiteliais e sua progressão (SANJOSÉ; BROTONS; PAVÓN, 2018).

4.3. Hormônios, HPV e carcinogênese

As pílulas anticoncepcionais combinadas são compostas por estrogênio e progesterona sintéticos e possuem diversas utilidades, entre elas a prevenção da gravidez indesejada, regulação do ciclo menstrual, controle da endometriose. O mecanismo de ação dos anticoncepcionais se baseia na inibição da ovulação, e também provoca alterações nas características físico-químicas do endométrio e do muco cervical (SAÚDE, 2021). A exposição crônica ao estrogênio é um fator chave para o desenvolvimento do câncer de colo de útero relacionado ao HPV, isso porque os estrogênios sintéticos encontrados nos contraceptivos orais aumentam a atividade estrogênica de alguns tecidos quando comparados ao estrogênio endógeno (ROURA; TRAVIER; WATERBOER; SANJOSÉ, et al, 2016). As células do endométrio em resposta ao estrogênio podem desenvolver uma hiperplasia endometrial, que pode levar ao câncer (ASTHANA; BUSA; LABANI, 2020). O aumento no nível de estradiol é observado no soro de mulheres positivo para câncer cervical, e os tumores de HPV não são sensíveis ao estradiol por não possuírem receptores correspondentes, mas a expressão de estrogênio é aumentada em tecidos peritumorais que suportam o crescimento do tumor (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019).

4.3.1. Câncer de Vulva e Vagina

A vulva compreende o órgão sexual externo feminino, e inclui os grandes e pequenos lábios, clitóris, vestíbulo, introito vaginal e meato uretral (WEINBERG; GOMEZ-MARTINEZ, 2019). A vagina é um tubo muscular elástico que compreende muitas pregas mucosas e estende-se desde o colo do útero até o anel do hímen (ADAMS; CUELLO, 2018).

Diferentes são os casos de câncer de vulva, há melanomas – desenvolvem-se nas células produtoras de pigmento de pele -, adenocarcinomas – a partir de células glandulares -, carcinomas basocelulares, câncer das glândulas de Bartholin – um

tipo raro, estas glândulas são localizadas no fundo da vulva em ambos os lados da abertura da vagina. Apesar dos diversos tipos, os casos de câncer de vulva são, majoritariamente, um carcinoma de células escamosas (cerca de 90%). O carcinoma de células escamosas vulvares pode surgir por meio de duas vias distintas, as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau - que estão mais associadas à infecção pelo vírus do HPV - e as que possuem vias independentes de infecção pelo vírus, as quais apresentam neoplasias intraepiteliais vulvares diferenciadas como lesão intraepitelial vulvares exofíticas e acantose vulvar com diferenciação alterada (SINGH; GILKS, 2020). A neoplasia intraepitelial vaginal (VIN) é a proliferação de células escamosas atípicas dentro do epitélio vaginal, que pode ser classificada em lesões intraepiteliais escamosas de baixo e alto grau, onde as lesões de baixo grau estão tipicamente associadas a infecção por HPV (SHEN; SUN; ZHANG; WANG, et al, 2020). Portanto, a VIN, que geralmente precede o câncer invasivo da vulva, é conhecida como uma lesão precursora, a qual gera verrugas genitais de longa evolução. Nestas lesões – verrugas genitais - já foram encontrados os HPVs 18,21, 31, 33 e 34; logo, o fato de diferentes tipos e, possivelmente, novos tipos estarem presentes nessas lesões pode contribuir para a diferença de positividade de detecção do HPV do câncer vulvar, inferior à do carcinoma cervical. Porém, apesar dessa ampla gama, o HPV 16 é o tipo mais observado nos carcinomas vulvares (MGP, et al, 2011). Pesquisas recentes mostraram que em 90% dos casos de mulheres jovens com suspeita de lesões vulvares malignas havia infecção por HPV, sendo que em 71% desses casos eram do tipo HPV16. (BUCHANAN; MUTCH, 2018). Os tumores vaginais HPV-negativos tendem a ocorrer em mulheres mais velhas e estão frequentemente associados a mutações do supressor de tumor p53 (DONATO; BELLATI; FISCHETTI; PLOTTI, et al, 2012) e a lesões metastáticas de câncer cervical ou vulvar, ou outros metastatizando para a vagina. (ADAMS; CUELLO, 2018).

4.3.2. Fatores Epidemiológicos

O câncer vulvar dentre todas as doenças malignas ginecológicas tem uma incidência que varia de 5% a 8%, já o câncer vaginal possui uma incidência menor ainda que vai de 2 a 3% (SHETTY; MENIAS, 2017). O carcinoma de células escamosas vulvares (vSCC) representa 90% de todos os tumores vulvares, e sua

incidência tem aumentado em mulheres mais jovens, uma das explicações plausíveis para esta tendência é a associação com subtipos oncogênicos do vírus HPV que é responsável por 43 a 60% dos vSCC (TAN; BIEBER; STEIN; POMERANZ, 2019). Apesar do aumento na incidência de casos, houve uma redução no número de mortes, devido à redução de fatores de risco, como a cessação do tabagismo e ao desenvolvimento de medidas, como a vacinação. (BUCHANAN; MUTCH, 2018).

Mais de 90% dos casos de cânceres vaginais são carcinomas de células escamosas e aproximadamente 5% são adenocarcinomas (DONATO; BELLATI; FISCHETTI; PLOTTI, et al, 2012). Os carcinomas vaginais também estão cada vez mais sendo vistos em mulheres mais jovens devido ao aumento de infecções persistentes por HPV de alto risco, que é responsável por cerca de 67% dos tumores vaginais SCCs (BERTOTI; THOMSEN; IFTNER; DEHLENDORFF, et al, 2020).

Há também pesquisas que sugerem que o grupo de maior risco à infecção pelo papiloma vírus humano é o de mulheres sexualmente ativas com até 25 anos de idade, visto que quanto maior o número de parceiros, maior o risco. Apesar da resolução silenciosa da maioria das infecções há as que evoluem ao câncer de vulva e vagina – assim como de outros sítios -. Logo, como, aproximadamente, 25% dos casos de cânceres vulvares e 78% dos casos de câncer de vagina apresentam associação ao HPV, esse grupo se enquadra, também, como de risco aos cânceres e deve receber uma atenção especial quando há a discussão acerca de medidas de tratamento e de prevenção (STEPHENS; CHATTERJEE; COLES; CRAWFORD, 2020).

4.3.3. Cofatores

Além da infecção pelo vírus do HPV existem outros cofatores que podem influenciar a progressão para carcinogênese vulvar, como imunossupressão, tabagismo e histórico de câncer cervical (TAN; BIEBER; STEIN; POMERANZ, 2019). Os adenocarcinomas vaginais podem ser induzidos também pela exposição ao dietilestilbestrol e anterior histerectomia para lesão cervical intraepitelialescamosa de alto grau (SHETTY; MENIAS, 2017). Para os carcinomas de células escamosas vaginais o consumo de tabaco e histórico de câncer cervical também são fatores de

risco(BERTOTI; THOMSEN; IFTNER; DEHLENDORFF, et al, 2020), assim como a quantidade de parceiros sexuais e o nível socioeconômico do indivíduo, sendo a população de baixo nível socioeconômico a mais afetada (DONATO; BELLATI; FISCHETTI; PLOTTI, et al, 2012).

4.4. Cânceres de ânus e pênis associados ao HPV

O câncer de pênis mais comum é o carcinoma que afeta as células escamosas da glândula ou da camada interna do prepúcio, e pode ser causado por duas vias patogênicas, uma é pela influência do vírus HPV oncogênico e a outra é por inflamações crônicas geralmente associadas ao líquen escleroso ou por fimose (HAKENBERG; DRÄGER; ERBERSDOBLER; NAUMANN,et al, 2018). O diagnóstico é realizado por meio do autoexame, exame clínico e biópsia confirmatória e o tratamento se baseia na cirurgia de preservação peniana e radioterapia, porém a qualidade de vida do paciente pode ser afetada uma vez que impactos negativos como disfunção sexual, problema de micção como bem como a aparência cosmética do pênis podem decorrer do tratamento (MARCIONI; BERARDINELLI; NUNZIO; SPIESS, et al, 2018). A maior parte dos cânceres anais são carcinomas escamosos que surgem do epitélio que reveste a região do canal anal (VALVO; CIURLIA; AVUZZI; DOCI, et al, 2019). O diagnóstico do câncer anal é realizado por meio de histologia comprovada por biópsia, em casos mais avançados da doença as lesões no canal anal distal podem se estender para a pele na margem anal (DUROT; DOHAN; BOUDIAF; SERVOIS, et al, 2017). A quimiorradiação é utilizada como padrão de ouro para o tratamento do câncer anal e nos casos localizados na margem da região anal geralmente é realizada excisão local (MAAS; TIELBEEK; STOKER, 2020).

4.4.1. Fatores Epidemiológicos

O Câncer de pênis ocorre com maior frequência nos países subdesenvolvidos com uma taxa de 4.4 por 100.000 homens, e nos países desenvolvidos como por exemplo os Estados Unidos essa taxa cai para 0,8 por 100.000 homens (STRATTON; CULKIN, 2016). O Brasil tem a maior incidência de câncer de pênis da América Latina com 2,9-6,8 casos por 100.000 homens, essa taxa varia conforme a

região do país sendo no Norte e Nordeste cinco vezes maior em relação às regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste (MARTINS; CUNHA; FIGLIUOLO; RONDON, et al, 2020). A infecção do HPV pode ser detectada em 50% de todos os casos de câncer de pênis (SAND; RASMUSSEN; FREDERIKSEN; ANDERSEN, et al, 2018). O câncer de pênis é uma doença que costuma afetar homens idosos, porém um aumento do número de casos em homens jovens está relacionado com exposição aumentada ao HPV neste grupo populacional, as cepas oncogênicas HPV 16, 18, 31 e 33 foram fortemente associadas ao câncer de pênis (VANTHOOR; VOS; ALBERSEN, 2021). Apesar de rara, a incidência do câncer anal tem aumentado em 2,2% a cada ano e está fortemente associada à infecção pelo HPV, com 91% dos cânceres anais atribuídos ao vírus (SYMER; YEO, 2018). Em 2020 foram relatados 1.931.590 casos de câncer anal no mundo, sendo 865.630 em mulheres e 1.065.960 em homens (IARC, 2021) e no Brasil, no mesmo ano foram relatados 20.540 novos casos da doença em homens e 20.470 em mulheres (INCA, 2021a).

4.4.2. Cofatores

Além da infecção pelo vírus oncogênico do HPV, existem outros fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer de pênis e ânus como o consumo de tabaco, estados de imunossupressão crônica e a infecção pelo vírus HIV (VALVO; CIURLIA; AVUZZI; DOCI, et al, 2019). Para o câncer de pênis fatores como: a falta de higiene pessoal, o estado civil uma vez que homens solteiros tem uma incidência maior do que homens casados e a ausência de circuncisão, porque homens circuncisados tem menos chances de desenvolver o câncer de pênis também podem ser considerados fatores de risco (DOUGLAWI; MASTERSON, 2019). Para o câncer anal além dos fatores de risco já citados acima também fazem parte do grupo de risco para um potencial desenvolvimento da doença pessoas que praticam sexo anal (tanto homoafetivo, quanto heteroafetivo) e mulheres com diagnóstico de lesões ginecológicas pré-cancerosas ou com o próprio câncer já estabelecido (CLIFFORD; GEORGES; SHIELS; ENGELS, et al, 2021).

4.5. Cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV

O carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço se originam de células epiteliais do revestimento da mucosa das vias aéreas superiores e passagens de alimentos (a cavidade oral, orofaringe, laringe ou hipofaringe) (LEEMANS; SNIJDERS; BRAKENHOFF, 2018). A infecção com tipos de HPV de alto risco leva à tumorigênese por meio da expressão das oncoproteínas E6 e E7 (GÖTTGENS; OSTHEIMER; SPAN; BUSSINK, et al, 2019), e por isso passou a ser um fator de risco para o câncer de cabeça e pescoço, principalmente para os casos de orofaringe (COHEN; FEDEWA; CHEN, 2018). O câncer de cabeça e pescoço é frequentemente diagnosticado com tomografia computadorizada ou ressonância magnética em conjunto com uma biópsia do tecido (YAN; AGRAWAL; GOOI, 2018).

Junto com a cirurgia, a radioterapia representa uma das principais opções de tratamento com intenção curativa, tanto nos estágios iniciais quanto nos avançados e em casos mais graves a combinação da radioterapia com a quimioterapia é a abordagem não-cirúrgica padrão (ALTERIO; MARVASO; FERRARI; VOLPE, et al, 2019). Além de mortes causadas diretamente por esse câncer, os sobreviventes têm a segunda maior taxa de suicídio (63,4 casos por 100.000 indivíduos), isso se deve principalmente ao sofrimento psicológico e qualidade de vida comprometida (JOHNSON; BURTNES; LEEMANS; LUI, et al, 2020).

4.5.1. Fatores epidemiológicos

Carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço têm uma incidência anual de 600.000 casos em todo o mundo, com mortalidade de 40-50% (LEEMANS; SNIJDERS; BRAKENHOFF, 2018). Homens são significativamente mais propensos a desenvolver tumores de cabeça e pescoço do que mulheres, essa diferença pode variar cerca de 2: 1 a 4: 1 homens para mulheres, e a idade média do diagnóstico para casos HPV-negativo é de 50 a 70 anos (HASHIM; GENDEN; POSNER; HASHIBE, et al, 2019).

O consumo de álcool e tabaco é responsável por aproximadamente 72% de todos os cânceres que afetam a região da cabeça e pescoço, e o câncer de orofaringe é o câncer mais associado ao HPV, que é responsável por 60% de todos os cânceres que afetam essa região (TIMABNG; SIM; BEWLEY; FARWELL, et al, 2019). O câncer de células escamosas da orofaringe está aumentando sua

incidência devido ao aumento da exposição oral a infecção do vírus do HPV, os casos HPV-positivos da doença ocorrem principalmente em homens brancos e jovens (antes dos 45 anos) (FAKHRY; WESTRA; WANG; ZANTE, et al, 2017). A incidência de cânceres da orofaringe HPV-positivo nos Estados Unidos aumentou 225% entre 1988 e 2004 (TUMBAM, 2019), e atualmente o câncer de orofaringe tornou-se a doença maligna relacionada ao HPV mais comum nos Estados Unidos (MENEZES; FERNANDES; ANTUNES; VILLA, et al, 2021). Os tumores HPV positivos são mais sensíveis a radioterapia, por isso a taxa de sobrevivência é maior, cerca de 82,4% em comparação com 57,1% em pacientes HPV-negativos (GÖTTGENS; OSTHEIMER; SPAN; BUSSINK, et al, 2019).

4.5.2. Cofatores (fumo e álcool)

O uso de tabaco e álcool são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas na cabeça e no pescoço (COHEN; FEDEWA; CHEN, 2018), quando utilizados em conjunto possuem um efeito sinérgico (ARANTES; DE CARVALHO; MELENDEZ; CARVALHO, 2018). O risco para desenvolver câncer de cabeça e pescoço em fumantes é aproximadamente dez vezes maior do que o de não fumantes, e 70-80% dos novos diagnósticos de HNSCC estão associados ao uso de tabaco e álcool concomitantemente (JETHWA; KHARIWALA, 2017). O tabaco é uma mistura de produtos químicos entre os quais pelo menos 60 causam câncer, por induzir danos ao DNA, levando a um aumento da carga de mutações somáticas e a uma maior chance de adquirir mutações condutoras em genes relacionados ao câncer (JOU; HESS, 2017). Estima-se que o consumo de álcool sem fumar contribui com 4% dos HNCs no mundo todo (HASHIM; GENDEN; POSNER; HASHIBE, et al, 2019). O acetaldeído é um dos produtos da metabolização do etanol no organismo, ele é responsável pela interrupção da síntese e reparo do DNA, o etanol pode atuar como um solvente para vários outros carcinógenos introduzidos pelo fumo do tabaco (por esse motivo, o consumo de álcool e tabaco pode aumentar o risco de câncer de cabeça e pescoço sinergicamente), o etanol e o acetaldeído alteram a transferência de metila, induzindo a hipometilação do DNA, que pode alterar a expressão de oncogenes e genes supressores de tumor, entre outros (MENEZES; FERNANDES; ANTUNES; VILLA, et al, 2021). Além do consumo de álcool, tabaco, infecção pelo

HPV, outros fatores de risco para o desenvolvimento deste tipo de tumor são: a mastigação de “betel quid” (uma mistura de semente de areca, tabaco e especiarias) que é uma tradição entre os povos asiáticos, o uso de cigarros eletrônicos com nicotina e a má higiene oral (AUPÉRIN, 2020).

4.5.3. Cavidade oral

A cavidade oral inclui os lábios, mucosa jugal, dentes, gengiva, dois terços anteriores da língua, assoalho da boca e palato duro (MUMMUDI; AGARWAL; CHATTERJEE; MALLICK et al, 2019). O carcinoma de células escamosas é o principal tumor maligno que afeta a cavidade oral. Segundo o índice GLOBOCAN, em 2020, foram registrados 377.713 casos de câncer oral no mundo e 177.757 mortes por esta causa. (PANARESE, AQUINO; RONCHI; LONGO, et al, 2018). Os cânceres da cavidade oral apresentam uma diminuição significativa na qualidade de vida dos pacientes pois podem causar disfunção na fala, na deglutição, com alteração da aparência estética e comprometimento sensorial, além da dor crônica (VALDEZ; BRENNAN, 2018).

O carcinoma de células escamosas da cavidade oral pode surgir em diferentes subsítios como lábios, mucosa jugal, língua, palato, entre outros e a doença afeta funções básicas como deglutição e a fala (DE PAZ; KAO; HUANG; CHANG, 2017). Este tipo de câncer pode ocorrer por fatores correlacionados ou não com o HPV, como tabagismo e etilismo. A diferenciação da causa é de suma importância, visto que os tumores são completamente diferentes, devido às distintas alterações moleculares de cada categoria, conseqüentemente, os tratamentos e os prognósticos diferem. (PANARESE; AQUINO; RONCHI; LONGO, et al, 2018).

Majoritariamente as infecções por HPV, tanto em homens quanto em mulheres, que resultam em carcinoma estão associadas ao comportamento sexual destes. Apesar das diferenças entre gêneros e de sexualidade, pesquisas mostram que uma maior quantidade de parceiros sexuais para qualquer sexo oral, assim como o início precoce da vida sexual estão associados como fatores de risco. No entanto, existem outros fatores importantes, como idade e má higiene oral. Algumas pesquisas relatam que a carga viral do HPV16 pode estar relacionada a um aumento de bactérias na cavidade oral, logo, infecções, tais quais as bolsas periodontais

podem propiciar um ambiente adequado à esta infecção. (DOGANTEMUR; OZEDEMIR; UGUZ; SURMELIOGLU, et al, 2019).

Logo, o câncer bucal pode ser causado por um conjunto de fatores que interagem entre si em um tempo variável. Em razão disso, a sua carcinogênese é estudada em três fases distintas: indução, promoção e progressão do câncer. A etapa da indução, contempla o início da alteração celular maligna, momento no qual os agentes cancerígenos primários promovem alterações celulares a nível de DNA, causando mutação gênica – sensibilização celular e possíveis transformações destas, quando estão sob a ação de agentes cancerígenos. Na fase da promoção, as células mutantes são transformadas em células malignas de modo lento e sucessivo, caso cesse o estímulo dos agentes agressores, este processo pode ser interrompido. Na fase de progressão, o processo já não é passível de ser interrompido. Nele, as células alteradas se multiplicam de forma autônoma levando ao crescimento do tumor, que invade os tecidos vizinhos. É um estágio que pode culminar com o surgimento de metástases e levar o indivíduo à morte (BORDINI, 2013).

É importante ressaltar que há lesões que antecedem esta neoplasia, servindo, dessa forma, de sinal de alerta da doença, que são, em muitos casos, pequenas e de aparência inocente e que, por esta razão, são ignoradas pelos indivíduos e também, infelizmente, pelos próprios profissionais de saúde que as examinam. Tais lesões iniciais, caso não sejam detectadas e tratadas, podem evoluir e formar o câncer de boca. Dentre as lesões cancerizáveis encontram-se as leucoplasias. Estas lesões se caracterizam por se apresentarem como manchas brancas dos mais variados tamanhos – desde poucos milímetros até acometerem a integralidade da boca dispersas pela mucosa bucal. As leucoplasias merecem atenção, pois, em aproximadamente 6% dos casos, sofrem malignização (NETO; SCHLINDWEIN; DE SOUZA, 2014).

Portanto, o câncer de cavidade oral tem como seu sintoma principal o aparecimento de feridas na boca que não cicatrizam em até 15 dias. Além deste, também é relatada a ocorrência de inchaço, nódulos ou manchas espessas em qualquer lugar em torno da boca ou garganta, lesões vermelhas ou brancas, inchaços na gengiva que dificultam o uso da prótese, dormência, dor ou

sensibilidade em qualquer lugar da boca, dificuldade de mover a mandíbula ou a língua, dentes amolecidos sem uma causa odontológica aparente e dor de garganta ou rouquidão prolongadas. Em nível avançado, a doença tem como sintomas, dificuldades na fala, dor e a presença de linfadenopatia (INCA,2019).

4.5.4. Laringe

A laringe é um órgão do trato aerodigestivo, e é composta por uma estrutura complexa de cavidades, cartilagens, músculos, membranas, ligamentos e superfícies mucosas (OBID; REDLICH; TOMEH, 2019). Este órgão está envolvido em muitas funções críticas, como respiração, fala e deglutição, assim a doença e sua terapia frequentemente prejudicam essas funções essenciais (BONOMI; BLAKAJ; BLAKAJ, 2018) e por isso ao longo do tempo, os oncologistas mudaram seu mantra de "sobrevivência a todo custo" para "sobrevivência com resultados funcionais e de qualidade de vida máximos" (ESKANDER; BLAKAJ; DZIEGIELEWSKI, 2018). O câncer de laringe compreende mais de 3% de todos os tumores malignos e foi determinado como o sexto tipo de câncer mais comum em todo o mundo. Aproximadamente 151.000 novos diagnósticos e 90.000 mortes relatadas anualmente devido ao câncer de laringe. Mais de 95% dos casos de câncer de laringe são carcinomas espinocelulares, como todo câncer é primordial a detecção no início da doença, para que seja possível seguir com os protocolos de preservação do órgão ao em vez de cirurgias que envolvam o sacrifício do órgão (MIMICA; HANSON; PATEL; MCGRILL, et al, 2019). A remoção da laringe por meio de uma laringectomia total tem um impacto negativo no bem-estar psicossocial e na qualidade de vida dos sobreviventes do câncer (BONOMI; BLAKAJ; BLAKAJ, 2018).

Reconhece-se o consumo de tabaco e de álcool como fatores de risco importantes para o desenvolvimento de câncer de laringe. Porém, nos últimos anos o HPV mostrou-se também como um fator de risco independente, com aumento da incidência mesmo em pacientes que não fazem uso de tabaco e álcool (MCBRIDE AA, 2007). Alguns estudos foram realizados com a finalidade de identificar genótipos mais prevalentes, têm-se o resultado de duas meta-análises recentes de câncer de laringe, nelas a prevalência de HPV foi de 22% nos casos, sendo que destes 86,7% eram HPV16 (BARROS, JG., 2013). No entanto, a literatura apresenta divergências

quanto a positividade para p16 nos casos de câncer de laringe que varia de 1% a 58% (DOGANTEMUR et al, 2020).

4.5.5. Faringe

A faringe é uma câmara muscular com duas funções importantes, a primeira envolve o recebimento e realização da passagem do ar inalado, e a segunda envolve a ingestão de alimentos e líquidos, que durante o processo de deglutição a faringe deve se reconfigurar de um órgão de respiração para um de transporte de alimentos fazendo uma sequência de contrações e relaxamentos musculares com objetivo de forçar o bolo alimentar a ir para os outros órgãos do sistema digestório e dar continuidade ao processo de digestão (SASEGBON; HAMDY, 2017). O tipo de lesão mais comum no câncer de boca e faringe são os carcinomas de células escamosas, e são mais prevalentes em homens e pacientes de idade entre 60 a 69 anos. Os sintomas mais comuns do carcinoma em estado avançado são: dificuldade de deglutir e mastigar, dor na região auditiva, garganta, língua e boca, úlceras na língua, tosse, falta de ar e outros (SILVA et al, 2017). O HPV invade as células epiteliais que envolvem a parte posterior da garganta e vai em busca do DNA no núcleo, englobando os dois DNA's fazendo com que aumente a formação de proteínas nocivas e danosas (ERIRA et al, 2016). Em 2018, o Grupo Brasileiro de Cabeça e Pescoço (GBCP)(2018), registrou mais de 92 mil novos casos de câncer de orofaringe, mais de 129 mil casos de câncer nasofaríngeo e mais de 80 mil de câncer de hipofaringe, resultado em mais de 300 mil novos casos de câncer de toda estrutura faríngea no mundo todo.

4.5.6. Esôfago

O câncer de esôfago surge no revestimento interno deste órgão, que é o canal responsável por conectar a boca ao estômago, dando assim continuidade ao trabalho da faringe por meio de contrações involuntárias controladas pelo sistema nervoso autônomo (BAIU; BACKHUS, 2020). Como o esôfago é facilmente acessível por meio da endoscopia, é possível um diagnóstico precoce e tratamento curativo para o câncer, no entanto, o diagnóstico costuma ser atrasado porque os sintomas não são específicos durante os estágios iniciais do desenvolvimento de tumor (DI

PIETRO; CANTO; FITZGERALD, 2018). A esofagectomia é altamente invasiva e pode prejudicar a qualidade de vida, por isso é primordial que o tratamento da doença comece no seu estágio inicial onde tratamentos menos invasivos podem ser utilizados como a combinação da quimioterapia com a radioterapia altamente eficaz como um tratamento de preservação do esôfago para o carcinoma de células escamosas (WATANABE; OTAKE; KOZUKI; TAKAHASHI, et al, 2020). O câncer de esôfago é o 8º mais comum no mundo, sendo o carcinoma de células escamosas tipo histológico mais frequente, esta patologia possui taxa de sobrevida em torno de 20% em cinco anos. Apesar dos fatores de risco para tal patologia não serem bem definidos, sabe-se que a infecção pelo HPV é um dos principais, apresentando quadros frequentes, porém, transitórios, podendo regredir espontaneamente (NASSAR et al, 2021). Os carcinomas de células escamosas têm seu início em células planas que alinham o esôfago. A integração do HPV resulta na deleção do gene promotor E2 viral causando transcrição de E6 e E7. A ligação da oncoproteína E7 à proteína pRb leva à degradação de pRb e assim à superexpressão compensatória da citoplasmática e nuclear p16 em células tumorais infectadas com HPV (WESTRA, 2014).

5. Discussão

Apesar dos avanços da ciência em métodos diagnósticos e terapêuticos na oncologia, a incidência de câncer tem crescido, tornando a doença um importante problema de saúde pública em todo o mundo, e atualmente sabe-se que os agentes infecciosos são responsáveis por 20-25% de todos os casos de câncer registrados globalmente (ARALDI; SANT'ANNA; MÓDOLO; DE MELO, et al, 2018). Em todo o mundo, o HPV é responsável por 4,5% de todos os novos casos de câncer, sendo 8,5% em mulheres e 0,9% em homens, e representa 29,5% de todos os casos de câncer relacionados a infecções, sendo assim uma das principais causas da doença (DE SANJOSÉ; SERRANO; TOUS; LLOVERAS, et al, 2018).

Levando em consideração o número de casos, o HPV também gera um alto impacto econômico, por exemplo os Estados Unidos gastam anualmente cerca de US \$ 6,6 bilhões com o tratamento de doenças associadas ao HPV (ARALDI; SANT'ANNA; MÓDOLO; DE MELO, et al, 2018).

Esse impacto poderia ser consideravelmente reduzido com um bom sistema de triagem, que permita a detecção precoce de lesões pré-cancerosas causadas pelo HPV, assim, reduzindo as taxas de mortalidade por câncer causados pelo HPV (LI; XU, 2017). Um exemplo disso é a diminuição dos casos de câncer cervical em países de alta renda após a implementação da triagem citológica (SERRANO; BROTONS; BOSCH; BRUNI, 2018). A utilização de vacinas profiláticas para a imunização, é de extrema importância pois reduz a transmissão e disseminação do agente infeccioso, e por isso são obrigatórias para prevenir cânceres associados ao vírus (ARALDI; SANT'ANNA; MÓDOLO; DE MELO, et al, 2018). A Organização Mundial da Saúde reconhece a importância de doenças relacionadas ao HPV como ameaças globais à saúde pública e tem reiterado a recomendação de incluir vacinas contra HPV em programas nacionais de imunização (DE SANJOSÉ; SERRANO; TOUS; LLOVERAS, et al, 2018). Existem mais de 200 tipos de HPV, sendo os de alto risco, os mais associados ao desenvolvimento do câncer, e dentre eles os tipos 16 e 18 são os principais. Atualmente temos disponíveis no mercado 3 vacinas, a CervarixTM bivalente que confere proteção contra os tipos 16 e 18, a Gardasil[®] tetravalente que confere proteção contra os tipos 6,11, 16 e 18 e a Gardasil[®]nonavalente que confere proteção contra os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (ST. LAURENT; LUCKETT; FELDMAN, 2018). A Austrália em 2007 incluiu a vacina tetravalente contra o HPV no seu Programa nacional de Vacinação, e com isso a prevalência da infecção pelo HPV em casos de câncer cervical diminuiu de 28,7% entre os anos 2005-2007 para 2,3% entre os anos de 2010-2012 (KHAN; SAVOY, 2020). Um estudo realizado na Federação Russa mostrou que a vacinação profilática contra o HPV teria um custo de 3,4 bilhões de rublos e poderia prevenir uma perda de 19,4 bilhões de rublos associada com e custos de tratamento de pacientes com cânceres associados ao HPV (VONSKY; SHABAEVA; RUNOV; LEBEDEVA, et al, 2019). Fica nítido que o custo da prevenção do HPV é consideravelmente menor do que o custo do tratamento das doenças associadas ao vírus, e levando em consideração a qualidade de vida do paciente que vai ser preservada devido a imunização, isso não tem preço. No Brasil em 2014, ocorreu a implementação da vacina tetravalente contra o HPV no Sistema Único de Saúde (SUS) para meninas de 9 a 13 anos, e em 2017 esse faixa aumentou para meninas até 14 e os meninos de 11 a 14 anos foram incluídos (INCA, 2021b). Mulheres e homens imunossuprimidos também estão contemplados pelo SUS na vacinação,

mulheres até 45 anos e os homens até os 26 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Com uma campanha de vacinação organizada e eficiente, atingindo uma grande parcela da população, podemos esperar uma diminuição por doenças relacionadas ao HPV no Brasil em um futuro próximo. A vacina já está disponível desde 2006 porém obstáculos majoritariamente financeiros e logísticos dificultam a aplicação generalizada de vacinas principalmente em países menos desenvolvidos, um exemplo disso é que apenas 7,5% das mulheres de todo o mundo com idades entre 10 a 20 anos tenham recebido pelo menos uma dose da vacina de HPV (HOPPE-SEYLER; BOSSLER; BRAUN; HERRMANN, et al, 2018). Atualmente o tratamento depende de cirurgia e/ou radioterapia combinada com quimioterapia, sendo a cirurgia um procedimento altamente invasivo e com risco de complicações, já a radioterapia e a quimioterapia estão associadas a efeitos colaterais graves, e acima de tudo, os tratamentos muitas vezes não erradicam todas as células infectadas pelo vírus do HPV (JORRITSMA-SMIT; ZANTEN; SCHOEMAKER; MEULENBERG, et al, 2020). Mas graças ao avanço da ciência, as vacinas terapêuticas estão sendo o foco para o desenvolvimento de tratamentos menos invasivos, mais eficazes e seguros. As vacinas terapêuticas tem como alvos as oncoproteínas E6 e E7, que são essenciais para o surgimento e evolução da malignidade e são expressas constitutivamente em lesões pré-malignas e invasivas (GARBUGLIA; LAPA; SIAS; CAPOBIANCHI, et al., 2020). Ao contrário das vacinas profiláticas destinadas à formação de anticorpos neutralizantes de vírus, vacinas terapêuticas induzem a resposta imune celular levando à eliminação de células infectadas e malignas que expressam proteínas virais (VONSKY; RUNOV; GORDEYCHUK; ISAHULIANTS, 2019).

6. Conclusão

Milhares de pessoas lidam com o câncer ao redor do mundo, uma doença que afeta negativamente a qualidade de vida do indivíduo, das pessoas que convivem com ele, da economia e saúde pública de cada país. É nítida a influência do HPV no desenvolvimento do câncer, e é triste saber que esses casos poderiam ser evitados com um bom sistema de triagem e vacinação. Também é importante uma maior conscientização sobre a doença, uma vez que ele está majoritariamente associado ao câncer cervical, inclusive na busca pela literatura a maior parte dos artigos é

direcionado a este tipo de câncer, mas atualmente sabemos que a doença afeta outros sítios corporais e por isso é necessário ampliar esse conhecimento. Pelo fato de o HPV ser uma doença sexualmente transmissível e afetar cada vez mais o público jovem, é importante que educação sexual fosse um tema de discussão nas escolas, para conscientizar os jovens sobre a importância de ter relações sexuais protegidas. As vacinas profiláticas atualmente são a melhor forma de proteção contra o vírus. O Brasil implementou recentemente a vacina tetravalente no sistema SUS, com isso veremos uma redução no número de casos de cânceres relacionados ao HPV nos próximos anos. Infelizmente existe uma faixa etária específica, e caso a pessoa não se encaixe deve recorrer ao sistema particular, o que é algo negativo, pois é uma vacina cara e inclusive é isso que atrapalha a maior adesão as vacinas contra o HPV ao redor do mundo, principalmente em países menos desenvolvidos. O custo com a prevenção é infinitamente menor do que o tratamento para das doenças relacionadas. Porém os resultados da prevenção demoram para surtir efeito, pois é um longo processo que necessita de implementações de políticas públicas relacionadas a campanhas de conscientização, triagem e vacinação, e isso tudo gera um gasto. Por isso é importante também a busca por novos tratamentos, pois os atuais são altamente invasivos e muitas vezes não levam a cura completa da doença. As vacinas terapêuticas estão sendo desenvolvidas com este intuito, pois por terem alvos específicos (as oncoproteínas E6 e E7), isso as torna altamente eficazes e seguras. Para um futuro livre da influência de cânceres causados pelo HPV é necessário que a pesquisa sobre esta perigosa associação seja cada vez mais estudada, ocorra uma maior conscientização da população, principalmente entre os jovens, que o desenvolvimento das vacinas terapêuticas seja incentivado, e que as vacinas profiláticas sejam igualmente distribuídas para que todas as pessoas, não importando sua nacionalidade tenham acesso a ela.

7. Referências bibliográficas

ADAMS, T. S.; CUELLO, M. A. Cancer of the vagina. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 143, p. 14–21, 1 out. 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.12610>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

ALTERIO, D. et al. Modern radiotherapy for head and neck cancer. **Seminars in oncology**, v. 46, n. 3, p. 233–245, 1 jun. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378376/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

ARALDI, R. et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 106, p. 1537–1556, out. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332218328178>>.

ARAQUE, K. A.; GUBBI, S.; KLUBO-GWIEZDZINSKA, J. Updates on the Management of Thyroid Cancer. **Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones etmetabolisme**, v. 52, n. 8, p. 562–577, ago. 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32040962>>.

ARANTES, L.; DE CARVALHO, A.; MELENDEZ, M.; CARVALHO, A.. Serum, plasma and saliva biomarkers for head and neck cancer. **Expert review of molecular diagnostics**, v. 18, n. 1, p. 85–112, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29134827/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

ARBYN, M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 2, p. e191–e203, fev. 2020.

ASTHANA, S.; BUSA, M.; LABANI, S.. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 247, p. 163–175, 1 abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114321/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

AUPÉRIN, A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. **Current Opinion in Oncology**, v. 32, n. 3, p. 178–186, maio 2020. Disponível em: <<https://journals.lww.com/10.1097/CCO.0000000000000629>>.

ATHANASIOU, A. et al. HPV vaccination and cancer prevention. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 65, p. 109–124, 1 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284298/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

BAIU, I.; BACKHUS, L. Esophageal Cancer Surgery. **JAMA**, v. 324, n. 15, p. 1580, 20 out. 2020. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2771903>>.

BALASUBRAMANIAM, SD et al. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 55, n. 7, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319555/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

BERTOTTI, HK. et al. Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: A population-based prospective cohort study. **Gynecologic oncology**, v. 157, n. 2, p. 456–462, 1 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008794/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

BONOMI, M. R.; BLAKAJ, A.; BLAKAJ, D. Organ preservation for advanced larynx cancer: A review of chemotherapy and radiation combination strategies. **Oral Oncology**, v. 86, p. 301–306, nov. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837518303579>>.

BORDINI, Paulo José; GROSSO, Sanny Farreti Bueno; COSTA. Câncer de boca, lesões e condições cancerizáveis. In: KIGNEL, Sérgio (Org.). Estomatologia: Bases do Diagnóstico para o Clínico Geral. São Paulo: Santos, 2007, p. 332. 2013. Disponível em: < <https://doku.pub/documents/kignel-estomatologia-bases-do-diagnostico-9qgok8oopkln> >

BURD, E. MetalHumanPapillomavirus. **Microbiologyspectrum**, v. 4, n. 4, 12 ago. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27726787/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

CLIFFORD, G. M, .et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *International journal of cancer*, v. 148, n. 1, p. 38–47, 1 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621759/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

COHEN, PA et al. Cervical cancer. **Lancet (London, England)**, v. 393, n. 10167, p. 169–182, 12 jan. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30638582/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

COHEN, N.; FEDEWA, S.; CHEN, AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, v. 30, n. 4, p. 381–395, 1 nov. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30078696/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

COELHO, M. et al. The Potential of Metabolomics in the Diagnosis of Thyroid Cancer. **International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol. 21, Page 5272**, v. 21, n. 15, p. 5272, 24 jul. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/15/5272/htm>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

DE RUBIS, G. et al. Liquid Biopsies in Cancer Diagnosis, Monitoring, and Prognosis. *Trends in pharmacological sciences*, v. 40, n. 3, p. 172–186, 1 mar. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30736982/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

DE PAZ, D. et al. Prognostic Stratification of Patients With Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. **Current Oncology Reports**, v. 19, n. 10, p. 65, 10 out. 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11912-017-0624-3>>.

DE SANJOSÉ, S. et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. **JNCI Cancer Spectrum**, v. 2, n. 4, 1 out. 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jncics/article/doi/10.1093/jncics/pky045/5278701>>.

DI PIETRO, M.; CANTO, M. I.; FITZGERALD, R. C. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. **Gastroenterology**, v. 154, n. 2, p. 421–436, jan. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508517359735>>.

DIALAMEH et al. Detection of Human Papillomavirus in Papillary Thyroid Carcinoma and its Association with Tumor Staging and Pathologic Features. **Iranian journal of medical sciences**, v. 46, n. 4, p. 256–262, 1 jul. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34305237/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

DREYER, G. Clinical implications of the interaction between HPV and HIV infections. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, v. 47, p. 95–106, 1 fev. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28958633/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

DONATO, V. et al. Vaginal cancer. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 81, n. 3, p. 286–295, mar. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571543/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

DOORBAR, J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, v. 30 Suppl 5, n. SUPPL.5, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199966/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

DOORBAR, J et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in medical virology*, v. 25 Suppl 1, n. Suppl Suppl 1, p. 2–23, 1 mar. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752814/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

DOORBAR, J. The papillomavirus life cycle. **Journal of Clinical Virology**, v. 32, p. 7–15, 2005.

DOUGLAWI, A. et al. Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review. **Current opinion in urology**, v. 29, n. 2, p. 145–149, 1 mar. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30562185/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

DREWS, C. M. et al. E6 proteins from high-risk HPV, low-risk HPV, and animal papillomaviruses activate the Wnt/ β -catenin pathway through E6AP-dependent

degradation of NHERF1. **PLoS Pathogens**, v. 15, n. 4, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002735/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

DUROT, C. et al. Cancer of the Anal Canal: Diagnosis, Staging and Follow-Up with MRI. **Korean Journal of Radiology**, v. 18, n. 6, p. 946, 1 nov. 2017. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC5639160/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002735/)>. Acesso em: 2 nov. 2021.

EGAWA, N. et al. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. **Viruses**, v. 7, n. 7, p. 3863–3890, 16 jul. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193301/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

ENGELAND, K. Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a DREAM. **Cell death and differentiation**, v. 25, n. 1, p. 114–132, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125603/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

ESKANDER, A.; BLAKAJ, D. M.; DZIEGIELEWSKI, P. T. Decision making in advanced larynx cancer: An evidenced based review. **Oral Oncology**, v. 86, p. 195–199, nov. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837518303427>>.

ESPINA, C. et al. Toward the World Code Against Cancer. **Journal of Global Oncology**, v. 4, n. 4, 1 mar. 2018. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC6223437/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002735/)>. Acesso em: 2 nov. 2021.

FAKHRY, C. et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. **Cancer**, v. 123, n. 9, p. 1566–1575, 1 maio 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241096/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

GARBUGLIA, A. R. et al. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 18 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00188/full>>.

GHEIT, T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. **Frontiers in Oncology**, v. 9, n. MAY, p. 355, 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6517478/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

GÖTTGENS, E-L. et al. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. **The British journal of radiology**, v. 92, n. 1093, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493265/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

GUIRDY, JT.; SCOTT, RS. The interaction between human papillomavirus and other viruses. **Virus research**, v. 231, p. 139–147, 2 mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27826043/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

HANABAN, D. et al. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57–70, 7 jan. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647931/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

HANCOCK, G. ET AL. Therapeutic HPV vaccines. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 47, p. 59–72, 1 fev. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29108943/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

HAKENBERG, O. et al. The Diagnosis and Treatment of Penile Cancer. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 115, n. 39, p. 646, 28 set. 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6224543/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

HASHIM, D et al. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. **Annals of Oncology**, v. 30, n. 5, p. 744–756, maio 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419311706>.

HAUSEN, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. **Virology**, v. 384, n. 2, p. 260–265, 20 fev. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19135222/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

HOPPE-SEYLER, K. et al. The HPV E6/E7 Oncogenes: Key Factors for Viral Carcinogenesis and Therapeutic Targets. **Trends in Microbiology**, v. 26, n. 2, p. 158–168, 1 fev. 2018.

IARC. **Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual.** Disponível em:

<<https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

INCA, I. N. de C. **Estatísticas de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 2 nov. 2021a.

INCA, I. N. de C. **Existe vacina contra o HPV? | INCA - Instituto Nacional de Câncer.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/existe-vacina-contr-o-hpv>>. Acesso em: 2 nov. 2021b.

JETHWA, A. R. et al. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer. **Cancer metastasis reviews**, v. 36, n. 3, p. 411–423, 1 set. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28801840/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

JIANG, Q. et al. RNA editing-dependent epitranscriptome diversity in cancer stem cells. **Nature reviews. Cancer**, v. 17, n. 6, p. 381–392, 1 jun. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416802/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

JOHNSON, C. A. et al. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. **Seminars in oncology nursing**, v. 35, n. 2, p. 166–174, 1 abr. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878194/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

JOHNSON, D.E. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. **Nature Reviews Disease Primers 2020 6:1**, v. 6, n. 1, p. 1–22, 26 nov. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41572-020-00224-3>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

JORRITSMA-SMIT, A. et al. GMP manufacturing of Vvax001, a therapeutic anti-HPV vaccine based on recombinant viral particles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 143, p. 105096, fev. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098719303690>>.

JOU, A.; HESS, J. Epidemiology and Molecular Biology of Head and Neck Cancer. **Oncology research and treatment**, v. 40, n. 6, p. 328–332, 1 jun. 2017.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28531899/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

KENTSIS, A. Why do young people get cancer? **Pediatric blood & cancer**, v. 67, n. 7, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391946/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

KHAN, M. S.; SAVOY, M. Impact of Human Papillomavirus Vaccination in Reducing Cancer. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 47, n. 3, p. 529–537, set. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095454320300361>>.

KONTOMANOLIS, E. N. et al. Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. **Anticancer research**, v. 40, n. 11, p. 6009–6015, 1 nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109539/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

LEEMANS, C. R. et al. The molecular landscape of head and neck cancer. **Nature reviews. Cancer**, v. 18, n. 5, p. 269–282, 1 maio 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497144/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

LI, Y.; XU, C. Human Papillomavirus-Related Cancers. In: [s.l.: s.n.]p. 23–34.

LUZÓN-TORO, B. et al. Influencers on Thyroid Cancer Onset: Molecular Genetic Basis. **Genes**, v. 10, n. 11, p. 913, 8 nov. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4425/10/11/913>>.

MAAS, M.; TIELBEEK, JAW; STOKER, J. Staging of Anal Cancer: Role of MR Imaging. **Magnetic resonance imaging clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 127–140, 1 fev. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753232/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

MANCINI, F. et al. HPV and Chlamydia trachomatis coinfection in women with Pap smear abnormality: baseline data of the HPV Pathogen ISS study. **Le infezioni in medicina**, v. 26, n. 2, p. 139–144, 1 jun. 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29932086>>.

MARCIANI, M. et al. New insight in penile cancer. **Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology**, v. 70, n. 6, p. 559–569, 1 dez. 2018a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30230297/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

MARTINS, V. et al. Presence of HPV with overexpression of p16INK4a protein and EBV infection in penile cancer—A series of cases from Brazil Amazon. **PLOS ONE**, v. 15, n. 5, p. e0232474, 1 maio 2020. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0232474>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

MCBRIDE, A. A. Oncogenic human papillomaviruses. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 372, n. 1732, p. 20160273, 19 out. 2017. Disponível em: <<https://pmc/articles/PMC5597740/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

MELLO, V.; SUNDSTROM, R. K. **Cervical Intraepithelial Neoplasia**. [s.l.: s.n.]

MENEZES, F. dos S. et al. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. **Oral Oncology**, v. 115, p. 105177, abr. 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837520306138>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O que é sistema imunológico | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/o-que-e-sistema-imunologico>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INCA. Semana da Saúde Bucal é alerta para cuidados contra o câncer de boca. **Instituto Nacional de Câncer**. 7 nov. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/en/node/3633>>. Acesso em: 8 jan. 2022.

MIMICA, X. et al. Salvage surgery for recurrent larynx cancer. **Head & Neck**, v. 41, n. 11, p. 3906–3915, nov. 2019.

MITRA, A. et al. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. **British journal of hospital medicine (London, England: 2005)**, v. 77, n. 8, p.

C118–C123, 1 ago. 2016a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27487071/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

MOODY, C. Mechanisms by which HPV Induces a Replication Competent Environment in Differentiating Keratinocytes. **Viruses**, v. 9, n. 9, 19 set. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28925973/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

MULLUR, R.; LIU, Y.-Y.; BRENT, G. A. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 2, p. 355–382, abr. 2014. Disponível em: <<https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00030.2013>>.

MUMMUDI, N. et al. Oral Cavity Cancer in the Indian Subcontinent – Challenges and Opportunities. **Clinical Oncology**, v. 31, n. 8, p. 520–528, ago. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655519302055>>.

NETO, EEM; SCHLINDWEIN, LPL; DE SOUZA, AMM. LESÕES CANCERIZÁVEIS: PREVENÇÃO E TRATAMENTO LEUCOPLASIA. **Revista Científica Faesp**, [s. l.], ed. 9, 2014. Disponível em: http://www.faculdadeanchieta.edu.br/wp-content/uploads/revista_cientifica_faesp_09.pdf#page=238. Acesso em: 8 jan. 2022.

NICOLAU, SM. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento. **Projeto Diretrizes**, 11 set. 2002. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331320971079.pdf>. Acesso em: 8 jan. 2022

OBID, R.; REDLICH, M.; TOMEH, C. The Treatment of Laryngeal Cancer. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 31, n. 1, p. 1–11, fev. 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1042369918300840>>.

OLUSOLA, P. et al. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. **Cells**, v. 8, n. 6, p. 622, 21 jun. 2019. Disponível em: <pmc/articles/PMC6628030/>. Acesso em: 2 nov. 2021.

OPAS/OMS. **Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

ORIEL, JD. Natural history of genital warts. **The British journal of venereal diseases**, v. 47, n. 1, p. 1–13, 1971. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5550858/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

PAL, A.; KUNDU, R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. **Frontiers in microbiology**, v. 10, 21 jan. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038557/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

PANARESE, I. et al. (2018): **Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: histopathological parameters of aggressive.** DOI: 10.1080/14737140.2019.1561288. Acesso em: 2 nov. 2021

PIMENOFF, VN.; DE OLIVEIRA, CM.; BRAVO, IG. Transmission between Archaic and Modern Human Ancestors during the Evolution of the Oncogenic Human Papillomavirus 16. **Molecular biology and evolution**, v. 34, n. 1, p. 4–19, 1 jan. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28025273/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

PLONER, LEI et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 14, p. 1340–1348, 1 out. 2020.

ROURA, E. et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. **PloSone**, v. 11, n. 1, 1 jan. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808155/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SAKAKIBARA, N.; MITRA, R.; MCBRIDE, A. A. The Papillomavirus E1 Helicase Activates a Cellular DNA Damage Response in Viral Replication Foci. **Journal of Virology**, v. 85, n. 17, p. 8981, 1 set. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658333/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SAND, F. L. et al. Prognostic Significance of HPV and p16 Status in Men Diagnosed with Penile Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 27, n. 10, p. 1123–1132, 1 out. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987099/>>. Acesso em: 2 nov. 2021. SCHIFFMAN

et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet (London, England)**, v. 370, n. 9590, p. 890–907, 8 set. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17826171/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SANJOSÉ, S.; BROTONS, M.; PAVÓN, MA. The natural history of human papillomavirus infection. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 47, p. 2–13, 1 fev. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964706/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SASEGBON, A.; HAMDY, S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 29, n. 11, p. e13100, nov. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.13100>>.

SCHMITZ, M. et al. Non-random integration of the HPV genome in cervical cancer. **PloS one**, v. 7, n. 6, 27 jun. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22761851/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SENAPATI, R.; SENAPATI, N. N.; DWIBEDI, B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. **Infectious Agents and Cancer**, v. 11, n. 1, 25 nov. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27123406/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SERRANO, B. et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 47, p. 14–26, 1 fev. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037457/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SHEN, F. et al. Clinical outcomes of vaginectomy and laser ablation for the treatment of post-hysterectomy women with vaginal high-grade squamous intraepithelial lesions: A retrospective study. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 248, p. 71–76, 1 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199295/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SHETTY, A. S.; MENIAS, C. O. MR Imaging of Vulvar and Vaginal Cancer. **Magnetic Resonance Imaging Clinics**, v. 25, n. 3, p. 481–502, 1 ago. 2017.

Disponível em: <<http://www.mri.theclinics.com/article/S1064968917300326/fulltext>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SINGH, N.; GILKS, CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. **Histopathology**, v. 76, n. 1, p. 128–138, 1 jan. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846523/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

STRATTON, K. L.; CULKIN, D. J. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. **Oncology** (Williston Park, N.Y.), v. 30, n. 3, p. 245–9, mar. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984219>>.

ST. LAURENT, J.; LUCKETT, R.; FELDMAN, S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. **Current Problems in Cancer**, v. 42, n. 5, p. 493–506, set. 2018.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SYMER, M. M.; YEO, H. L. Recent advances in the management of anal cancer. **F1000Research**, v. 7, 2018. Disponível em: <<https://pmc/articles/PMC6173125/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

SYRJÄNEN, S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. **European journal of oral sciences**, v. 126 Suppl 1, n. Suppl Suppl 1, p. 49–66, 1 out. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178562/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

TAN, A. et al. Diagnosis and management of vulvar cancer: A review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 6, p. 1387–1396, 1 dez. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31349045/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

TIMBANG, MR. et al. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 15, n. 7–8, p. 1920–1928, 3 ago. 2019.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050595/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

TOMASETTI, C. et al. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. **Science (New York, N.Y.)**, v. 355, n. 6331, p. 1330–1334, 24 mar. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28336671/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

TORRE, LA et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 25, n. 1, p. 16–27, 1 jan. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26667886/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

TSAOUSIS, G. N. et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. **BMC Cancer 2019 19:1**, v. 19, n. 1, p. 1–19, 3 jun. 2019. Disponível em: <<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5756-4>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

TUMBAN, E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. **Viruses**, v. 11, n. 10, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31600915/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

URABE, F. et al. Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer. **<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00280.2019>**, v. 318, n. 1, p. C29–C39, 2019. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpcell.00280.2019>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

VAIDYANATHAN, R. et al. Cancer diagnosis: from tumor to liquid biopsy and beyond. **Lab on a chip**, v. 19, n. 1, p. 11–34, 7 jan. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480287/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

VALDEZ, J. A.; BRENNAN, M. T. Impact of Oral Cancer on Quality of Life. **Dental Clinics of North America**, v. 62, n. 1, p. 143–154, jan. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011853217301088>>.

VALVO, F. et al. Cancer of the anal region. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 135, p. 115–127, 1 mar. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819440/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

VANTHOOR, J.; VOS, G.; ALBERSEN, M. Penile cancer: potential target for immunotherapy? **World journal of urology**, v. 39, n. 5, p. 1405–1411, 1 maio 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33145666/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

VAZQUEZ, A. et al. Cancer metabolism at a glance. **Journal of cell science**, v. 129, n. 18, p. 3367–3373, 2016b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27635066/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

VIEGAS, S. et al. Forgotten public health impacts of cancer - an overview. **Arhivzahigijenurada i toksikologiju**, v. 68, n. 4, p. 287–297, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337686/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

VONSKY, M.S. et al. Therapeutic Vaccines Against Human Papilloma Viruses: Achievements and Prospects. **Biochemistry (Moscow)**, v. 84, n. 7, p. 800–816, 13 jul. 2019. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1134/S0006297919070101>>.

VONSKY, M. et al. Carcinogenesis Associated with Human Papillomavirus Infection. Mechanisms and Potential for Immunotherapy. **Biochemistry. Biokhimiia**, v. 84, n. 7, p. 782–799, 1 jul. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31509729/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

VU, M. et al. Cervical cancer worldwide. **Current problems in cancer**, v. 42, n. 5, p. 457–465, 1 set. 2018b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30064936/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

WAI, KC. et al. Molecular Diagnostics in Human Papillomavirus-Related Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Cells**, v. 9, n. 2, 22 fev. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32098320/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

WANG, T. S.; SOSA, J. A. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer — recent advances and future directions. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 11, p.

670–683, 21 nov. 2018. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41574-018-0080-7>>.

WANG, LH. et al. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. **Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology**, v. 51, n. 6, p. 2647–2693, 1 jan. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30562755/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

WANG, X.; KACZOR-URBANOWICZ, K. E.; WONG, D. T. W. Salivary Biomarkers in Cancer Detection. **Medical oncology (Northwood, London, England)**, v. 34, n. 1, p. 7, 1 jan. 2017. Disponível em: <[pmc/articles/PMC5534214/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27534214/)>. Acesso em: 2 nov. 2021.

WATANABE, M. et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. **Surgery Today**, v. 50, n. 1, p. 12–20, 18 jan. 2020. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00595-019-01878-7>>.

WEINBERG, D. et al. Vulvar Cancer. **Obstetrics and gynecology clinics of North America**, v. 46, n. 1, p. 125–135, 1 mar. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30683259/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

WITKIN, S. S. et al. Chlamydia trachomatis: the Persistent Pathogen. **Clinical and Vaccine Immunology: CVI**, v. 24, n. 10, out. 2017. Disponível em: <[pmc/articles/PMC5629669/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/275629669/)>. Acesso em: 2 nov. 2021.

YAN, K.; AGRAWAL, N.; GOOI, Z. Head and Neck Masses. **The Medical clinics of North America**, v. 102, n. 6, p. 1013–1025, 1 nov. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342605/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

YANG, A. et al. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. **Journal of biomedical science**, v. 23, n. 1, p. 1–19, 4 nov. 2016c. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809842/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

YUANYUE, L. et al. The distribution of human papillomavirus genotypes in cervical cancer and intraepithelial neoplasia lesions among Chinese women in Yunnan Province. **Journal of infection and public health**, v. 11, n. 1, p. 105–110, 1 jan.

2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697900/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.

ZAIMY, MA.et al. New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. **Cancer gene therapy**, v. 24, n. 6, p. 233–243, 1 jun. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28574057/>>. Acesso em: 2 nov. 2021.