

INFECÇÃO PELO HPV E CARCINOGENESE EM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO: MECANISMOS BIOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

INFECÇÃO PELO HPV E CARCINOGENESE EM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO: MECANISMOS BIOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

INFECCIÓN POR VPH Y CARCINOGENESIS EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO: MECANISMOS BIOLÓGICOS E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Francisco Diogo Carrilho de Oliveira Filho¹

Luciana Aparecida Cosme Soares Carrilho²

Roscele Ribeiro de Melo³

Ana Paula Machado Galvão⁴

Júlia Stiviandra Paulo Almeida⁵

Leandro Nascimento Machado⁶

Juliana Rodrigues Teixeira⁷

Priscila Terribile Dallagnol⁸

Helen Suzane Oliveira da Silva Paixão⁹

Célio Alves Ribeiro¹⁰

RESUMO: Esse artigo buscou analisar os mecanismos biológicos envolvidos na carcinogênese associada à infecção pelo papilomavírus humano em tumores de cabeça e pescoço, bem como suas principais implicações clínicas. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, realizada em abril de 2026, com base em estudos indexados nas bases LILACS, SciELO, DOAJ e Latindex. Foram utilizados descritores controlados combinados por operadores booleanos, contemplando produções publicadas entre 2021 e 2026. A amostra final foi composta por 19 estudos, selecionados após rigoroso processo de triagem. Os resultados evidenciaram que a carcinogênese viral está diretamente relacionada à ação das oncoproteínas E6 e E7, responsáveis pela desregulação do ciclo celular, instabilidade genômica e evasão dos mecanismos de apoptose. Observou-se ainda a participação de vias de sinalização celular, alterações epigenéticas e mecanismos de evasão imunológica na progressão tumoral. Do ponto de vista clínico, os tumores associados ao HPV apresentam perfil biológico distinto, com melhor resposta terapêutica e prognóstico mais favorável. Conclui-se que a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos é fundamental para o avanço de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes, contribuindo para a medicina de precisão.

1

Palavras-chave: Biomarcadores. Evasão imunológica. Neoplasias orofaríngeas.

¹ Mestre em Estomatologia pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

² Graduada em Medicina Veterinária pela Faculdade Ingá (UNINGÁ).

³ Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Potiguar (UnP).

⁴ Enfermeira pelo Centro Universitário do Triângulo (UNITRI).

⁵ Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB).

⁶ Graduado em Biomedicina pela Universidade Leonardo da Vinci (UNIASSELVI).

⁷ Enfermeira, Especialista em Enfermagem de Terapia Intensiva pela Faculdade de Quixeramobim (UNIQ).

⁸ Especialista em Ortodontia pela Odontocenter.

⁹ Graduanda em Medicina pela Faculdade de Ensino Superior (FACES).

¹⁰ Licenciado e Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

ABSTRACT: This article aimed to analyze the biological mechanisms involved in carcinogenesis associated with human papillomavirus infection in head and neck tumors, as well as its main clinical implications. This is an integrative literature review with a qualitative approach, conducted in April 2026, based on studies indexed in the LILACS, SciELO, DOAJ, and Latindex databases. Controlled descriptors combined with Boolean operators were used, including studies published between 2021 and 2026. The final sample consisted of 19 studies, selected after a rigorous screening process. The results showed that viral carcinogenesis is directly related to the action of E6 and E7 oncoproteins, responsible for cell cycle dysregulation, genomic instability, and evasion of apoptosis mechanisms. The involvement of cellular signaling pathways, epigenetic alterations, and immune evasion mechanisms in tumor progression was also observed. From a clinical perspective, HPV-associated tumors present a distinct biological profile, with better therapeutic response and more favorable prognosis. It is concluded that understanding the underlying molecular mechanisms is essential for advancing more effective diagnostic and therapeutic strategies, contributing to precision medicine.

Keywords: Biomarkers. Immune evasion. Oropharyngeal neoplasms.

RESUMEN: Este artículo tuvo como objetivo analizar los mecanismos biológicos involucrados en la carcinogénesis asociada a la infección por el virus del papiloma humano en tumores de cabeza y cuello, así como sus principales implicaciones clínicas. Se trata de una revisión integradora de la literatura, con enfoque cualitativo, realizada en abril de 2026, basada en estudios indexados en las bases de datos LILACS, SciELO, DOAJ y Latindex. Se utilizaron descriptores controlados combinados con operadores booleanos, incluyendo estudios publicados entre 2021 y 2026. La muestra final estuvo compuesta por 19 estudios, seleccionados tras un riguroso proceso de cribado. Los resultados evidenciaron que la carcinogénesis viral está directamente relacionada con la acción de las oncoproteínas E6 y E7, responsables de la desregulación del ciclo celular, la inestabilidad genómica y la evasión de los mecanismos de apoptosis. También se observó la participación de vías de señalización celular, alteraciones epigenéticas y mecanismos de evasión inmunológica en la progresión tumoral. Desde el punto de vista clínico, los tumores asociados al HPV presentan un perfil biológico distinto, con mejor respuesta terapéutica y pronóstico más favorable. Se concluye que la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes es fundamental para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas más eficaces, contribuyendo a la medicina de precisión.

2

Palabras clave: Biomarcadores. Evasión inmunológica. Neoplasias orofaríngeas.

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA de dupla fita, não envelopado, pertencente à família *Papillomaviridae*, com reconhecida capacidade de infectar epitélios cutâneos e mucosos. Existem mais de 200 genótipos identificados, sendo classificados em baixo e alto risco oncogênico, conforme seu potencial de induzir alterações celulares malignas. Entre os tipos de alto risco, destacam-se o HPV-16 e o HPV-18, frequentemente associados ao desenvolvimento de diferentes neoplasias, incluindo os tumores de cabeça e pescoço, especialmente os carcinomas de células escamosas da orofaringe (Pešut *et al.*, 2021).

A infecção pelo HPV tem se consolidado como um importante fator etiológico nos cânceres de cabeça e pescoço, modificando o perfil epidemiológico dessas neoplasias. Diferentemente dos tumores tradicionalmente associados ao consumo de tabaco e álcool, os casos relacionados ao HPV tendem a acometer indivíduos mais jovens e com menor exposição a esses fatores clássicos de risco. Além disso, apresentam características clínicas e prognósticas distintas, geralmente com melhor resposta ao tratamento e maior taxa de sobrevida (Powell *et al.*, 2021).

No contexto biológico, a carcinogênese mediada pelo HPV está diretamente relacionada à expressão das oncoproteínas virais E6 e E7, que interferem em importantes vias de controle do ciclo celular. Essas proteínas promovem a degradação de supressores tumorais, como p53 e pRb, favorecendo a proliferação celular descontrolada, a instabilidade genômica e a evasão de mecanismos de apoptose (Peng *et al.*, 2024). Além disso, alterações em vias de sinalização, como PI3K/AKT/mTOR, têm sido associadas à progressão tumoral e à resistência terapêutica nesses casos (Aguayo *et al.*, 2023).

A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese associada ao HPV tem ampliado as perspectivas para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes. Estudos recentes destacam a importância de biomarcadores, como a superexpressão da proteína p16, na estratificação de pacientes e na definição de condutas clínicas mais individualizadas (Lifšics *et al.*, 2023). Paralelamente, avanços na biologia molecular têm possibilitado a identificação de novos alvos terapêuticos, contribuindo para a medicina de precisão no tratamento desses tumores (Tabatabaeian *et al.*, 2024).

Diante desse contexto, torna-se relevante aprofundar o conhecimento sobre a relação entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento dos tumores de cabeça e pescoço, considerando seus aspectos biológicos e clínicos. Assim, este estudo tem como intuito analisar os mecanismos biológicos envolvidos na carcinogênese associada ao HPV em tumores de cabeça e pescoço, bem como discutir suas principais implicações clínicas.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, com caráter exploratório e descritivo, realizada em Abril de 2026, com o objetivo de analisar os mecanismos biológicos envolvidos na carcinogênese associada à infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em tumores de cabeça e pescoço, bem como suas implicações clínicas.

O percurso metodológico foi estruturado conforme as etapas propostas por Whittemore e Knafl (2005): (I) definição do problema de pesquisa; (II) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; (III) busca e seleção dos estudos; (IV) avaliação crítica do material incluído; (V) extração e organização das informações; e (VI) síntese e apresentação dos resultados.

A questão norteadora desta revisão foi formulada da seguinte maneira: quais são os principais mecanismos biológicos envolvidos na carcinogênese associada ao HPV em tumores de cabeça e pescoço e quais são suas implicações clínicas?

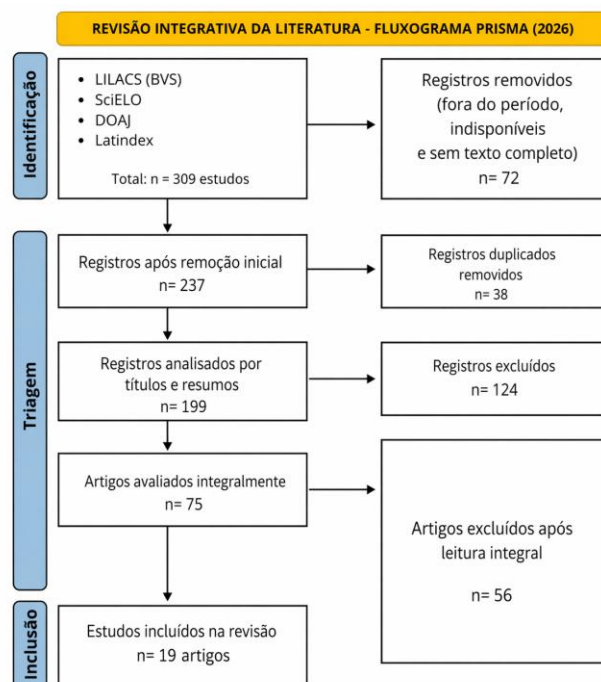
A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados científicas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) e Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal).

Foram utilizados descritores controlados dos vocabulários DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*), combinados por operadores booleanos AND/OR. A estratégia de busca foi estruturada da seguinte forma: (papilomavírus humano) OR (HPV) AND (carcinogênese) AND (tumores de cabeça e pescoço) AND (mecanismos biológicos) e, em inglês: (*human papillomavirus*) OR (HPV) AND (*carcinogenesis*) AND (*head and neck neoplasms*) AND (*biological mechanisms*).

Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados entre 2021 e 2026, disponíveis integralmente, em qualquer idioma desde passíveis de tradução, que abordassem explicitamente a relação entre infecção pelo HPV, mecanismos moleculares de carcinogênese e implicações clínicas em tumores de cabeça e pescoço. Foram excluídos estudos duplicados, revisões narrativas, resenhas, resumos e produções que não respondiam diretamente à questão norteadora.

A busca inicial identificou 309 estudos. Após aplicação do recorte temporal e verificação da disponibilidade do texto completo, 72 artigos foram removidos. Em seguida, 38 estudos duplicados foram excluídos, restando 199 artigos para análise dos títulos e resumos. Nessa etapa, 124 estudos foram descartados por não atenderem diretamente à questão norteadora. Permaneceram 75 artigos para leitura na íntegra. Após leitura completa e aplicação rigorosa dos critérios de elegibilidade, 56 artigos foram excluídos por não apresentarem discussão consistente sobre os mecanismos biológicos da carcinogênese associada ao HPV e suas implicações clínicas. Dessa forma, 19 estudos compuseram a amostra final desta revisão, conforme descrito no fluxograma PRISMA (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma contendo a busca e seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A análise dos dados foi realizada por meio da técnica de análise de conteúdo temática, conforme Bardin (2011), contemplando as etapas de pré-análise, exploração do material, categorização temática e interpretação dos achados.

Por se tratar de uma pesquisa baseada em dados secundários, de domínio público, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Foram selecionados dezenove estudos que possibilitaram identificar diferentes abordagens teóricas e empíricas acerca da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e sua relação com o desenvolvimento de tumores de cabeça e pescoço, evidenciando os principais mecanismos biológicos envolvidos na carcinogênese viral, bem como suas implicações clínicas, prognósticas e terapêuticas. Os estudos analisados destacam a atuação das oncoproteínas virais, a desregulação de vias de sinalização celular e a relevância de biomarcadores na estratificação dos pacientes, além dos avanços recentes em diagnóstico molecular e terapias direcionadas. A Tabela 1 apresenta a síntese dos estudos incluídos, contemplando autores, títulos e principais contribuições de cada pesquisa.

Tabela 1 - Síntese dos estudos incluídos na revisão sobre HPV em tumores de cabeça e pescoço

Nº	Autor	Ano	Título	Principais resultados
1	Aguayo <i>et al.</i>	2023	PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in HPV-driven head and neck carcinogenesis: therapeutic implications	Evidencia que a ativação da via PI3K/AKT/mTOR está diretamente associada à progressão tumoral induzida pelo HPV, promovendo crescimento celular descontrolado, resistência à apoptose e potencial resistência terapêutica, sendo considerada um importante alvo para intervenções terapêuticas.
2	Baba <i>et al.</i>	2025	Human papilloma virus (HPV) mediated cancers: an insightful update	Apresenta o HPV como um dos principais agentes oncogênicos humanos, destacando seu papel em múltiplos tipos de câncer e reforçando avanços recentes no entendimento molecular e nas abordagens terapêuticas direcionadas.
3	Chakraborty <i>et al.</i>	2023	HPV e HIV co-infection in head, neck and oral squamous cell carcinoma	Demonstra que a coinfeção HPV/HIV está associada a maior agressividade tumoral, pior resposta imunológica e maior complexidade clínica, impactando negativamente o prognóstico dos pacientes.
4	Dong <i>et al.</i>	2021	Current status of HPV-related head and neck cancer	Descreve a progressão do HPV desde a infecção epitelial até o desenvolvimento do carcinoma, destacando sua relevância clínica e a importância da integração entre diagnóstico molecular e manejo clínico.
5	Ghiani; Chiocca	2022	HPV in HNSCC: epigenetic therapies	Evidencia que alterações epigenéticas induzidas pelo HPV contribuem para a carcinogênese e que tais mecanismos representam potenciais alvos para terapias inovadoras.
6	Giunco <i>et al.</i>	2025	HPV and telomerase in head and neck cancer	Mostra que o HPV ativa mecanismos relacionados à telomerase, promovendo imortalização celular e contribuindo para manutenção do fenótipo maligno.

- | | | | | |
|----|--------------------------|------|--|--|
| 7 | <i>Lifšics et al.</i> | 2023 | p16, p53 and HPV16 E6/E7 in survival of head and neck cancer | Demonstra que biomarcadores como p16, p53 e oncoproteínas E6/E7 são fundamentais para estratificação prognóstica e avaliação da sobrevida em pacientes. |
| 8 | Mori | 2022 | p53-p16/RB pathway in head and neck carcinoma | Indica que a desregulação da via p53-p16/RB é um evento precoce e crítico na carcinogênese do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. |
| 9 | <i>Ozdogan et al.</i> | 2025 | Molecular insights into HPV-driven head and neck cancers | Aborda mecanismos moleculares do HPV e destaca avanços em terapias de precisão baseadas em alvos virais e celulares. |
| 10 | <i>Peng et al.</i> | 2024 | HPV E6/E7 signaling pathways | Demonstra que as oncoproteínas E6 e E7 interferem em múltiplas vias de sinalização celular, promovendo proliferação, evasão imune e transformação maligna. |
| 11 | <i>Pešut et al.</i> | 2021 | HPV-associated cancers: update | Apresenta uma revisão abrangente sobre epidemiologia, biologia viral e mecanismos de oncogênese do HPV em diferentes tipos de |
| 12 | <i>Pinkiewicz et al.</i> | 2022 | HPV-associated head and neck cancers: systematic review | Evidencia diferenças clínicas relevantes entre tumores HPV-positivos e negativos, especialmente em prognóstico e resposta terapêutica. |
| 13 | <i>Powell et al.</i> | 2021 | Differences between HPV-positive and negative cancers | Demonstra que tumores HPV-positivos apresentam melhor prognóstico, maior resposta ao tratamento e perfil biológico distinto. |
| 14 | <i>Santos et al.</i> | 2025 | HPV E5 oncoprotein in head and neck cancer | Relaciona a oncoproteína E5 com mecanismos de resistência terapêutica e manutenção da progressão tumoral em infecções persistentes. |
| 15 | <i>Sofiani et al.</i> | 2023 | Complexity of HPV in cancers | Destaca a complexidade biológica do HPV na oncogênese, envolvendo múltiplas vias celulares e fatores ambientais associados. |

16	Tabatabaieian <i>et al.</i>	2024	HPV classification in head and neck cancer	Discute a importância da classificação do HPV para definição de estratégias terapêuticas personalizadas e medicina de precisão.
17	Tran <i>et al.</i>	2024	Advances in HPV detection	Apresenta avanços no diagnóstico molecular do HPV, com impacto direto no rastreamento e manejo clínico dos pacientes.
18	Ullah <i>et al.</i>	2023	Molecular pathways in HPV-induced oropharyngeal cancer	Descreve vias moleculares envolvidas na carcinogênese orofaríngea, incluindo interferência viral em processos de regulação celular.
19	Zhang <i>et al.</i>	2025	Oncogenic mechanisms of HPV	Evidencia os mecanismos oncogênicos do HPV e sua aplicabilidade clínica no desenvolvimento de terapias direcionadas.

Fonte: Elaborado pelos autores, (2026).

DISCUSSÃO

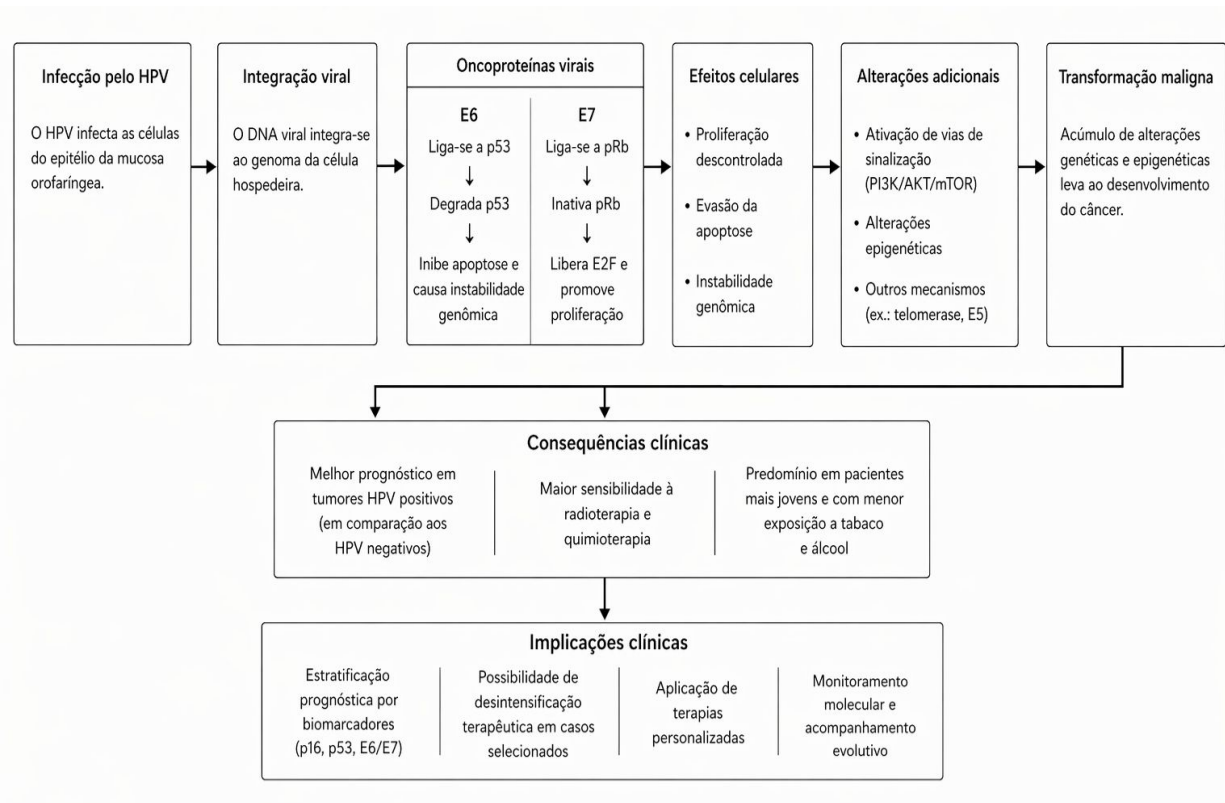
Os estudos analisados enfatizaram o papel central do papilomavírus humano (HPV) na carcinogênese dos tumores de cabeça e pescoço, especialmente nos carcinomas de células escamosas. Esse processo é sustentado pela expressão contínua das oncoproteínas E6 e E7, que inativam p53 e pRb, levando à perda do controle do ciclo celular, redução da apoptose e acúmulo progressivo de alterações genômicas (Pešut *et al.*, 2021).

A persistência de genótipos de alto risco, especialmente HPV-16 e HPV-18, associada à integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro, mantém a atividade oncogênica e favorece instabilidade genética contínua, consolidando a progressão tumoral (Zhang *et al.*, 2025). Esse processo é sustentado pela manutenção da expressão viral ativa, que prolonga a reprogramação celular induzida pelo vírus e perpetua o fenótipo maligno (Baba *et al.*, 2025).

As oncoproteínas E6 e E7 também interferem diretamente em vias de sinalização celular relacionadas à proliferação e sobrevivência, ampliando a capacidade de transformação neoplásica (Peng *et al.*, 2024). Entre essas vias, destaca-se PI3K/AKT/mTOR, associada ao aumento da sobrevivência celular, crescimento tumoral e resistência terapêutica em tumores HPV-induzidos (Aguayo *et al.*, 2023). Em paralelo, alterações epigenéticas intensificam a

desregulação da expressão gênica e contribuem para a manutenção do comportamento biológico agressivo dessas neoplasias (Ghiani; Chiocca, 2022), Figura 2.

Figura 2 - Mecanismos da carcinogênese associada ao HPV em tumores de cabeça e pescoço. **Fonte:** Elaborado pelos autores (2026).



A figura ilustra o processo de carcinogênese induzido pelo HPV, desde a infecção inicial e integração do DNA viral até a expressão das oncoproteínas E6 e E7, desregulação do ciclo celular, ativação de vias de sinalização, alterações epigenéticas e transformação maligna, bem como suas principais consequências e implicações clínicas. Além dos mecanismos intracelulares, observa-se que a progressão tumoral é fortemente influenciada pelo microambiente da mucosa oral e orofaríngea, onde processos inflamatórios persistentes favorecem a manutenção da infecção viral e criam condições para evasão imunológica. Esse ambiente imunologicamente modulável contribui para a persistência do HPV e para a progressão neoplásica, especialmente em tecidos de alta exposição como cavidade oral e orofaringe.

A desregulação do eixo p53-p16/RB representa um evento precoce e determinante na carcinogênese, sendo reforçada pela degradação contínua de proteínas reguladoras do ciclo

celular pelas oncoproteínas virais, o que favorece imortalização celular e progressão tumoral (Mori, 2022; Lifšics *et al.*, 2023). A proteína E5 atua de forma complementar nesse processo, contribuindo para manutenção da viabilidade celular e mecanismos de resistência terapêutica em infecções persistentes (Santos *et al.*, 2025).

Do ponto de vista clínico, tumores HPV-positivos apresentam perfil biológico distinto dos HPV-negativos, com menor frequência de mutações em p53 e maior expressão de p16, refletindo diferenças moleculares relevantes no comportamento tumoral (Powell *et al.*, 2021). Essas diferenças estão associadas a melhor prognóstico e maior resposta terapêutica, reforçando a importância da estratificação do HPV no manejo clínico (Pinkiewicz; Dorobisz; Zatoński, 2022). Em contraste, a coinfeção HPV/HIV está relacionada a maior agressividade tumoral e pior resposta imunológica, impactando negativamente a evolução clínica dos pacientes (Chakraborty *et al.*, 2023).

No contexto da cavidade oral e orofaringe, a infecção pelo HPV tem papel relevante na etiologia dos carcinomas de células escamosas, com presença frequente do DNA viral em lesões da tonsila palatina e base de língua, sítios reconhecidos como principais locais de carcinogênese associada ao HPV. Esses tumores apresentam comportamento biológico distinto e maior associação com infecção viral persistente, evidenciando a importância desses sub-sítios na epidemiologia da doença (Dong *et al.*, 2021; Ullah *et al.*, 2023).

A progressão tumoral também envolve múltiplas vias moleculares interdependentes, refletindo a complexidade dos mecanismos envolvidos na carcinogênese orofaríngea. Nesse contexto, a ativação da telomerase contribui para a imortalização celular e manutenção da capacidade proliferativa das células tumorais (Giunco *et al.*, 2025).

A interação prolongada entre vírus e célula hospedeira sustenta evasão imunológica progressiva, com redução da apresentação antigênica e diminuição da resposta de células T, permitindo a manutenção do fenótipo maligno ao longo do tempo (Dong *et al.*, 2021). Esse processo é reforçado pela expressão contínua das oncoproteínas virais, que mantêm a reprogramação celular ativa e favorecem progressão tumoral sustentada (Baba *et al.*, 2025).

No cenário diagnóstico, a detecção molecular do HPV, incluindo análise de p16 e DNA viral em amostras teciduais e salivares, tem se mostrado relevante para identificação precoce e monitoramento clínico, com impacto direto no acompanhamento da doença (Tran; Sais; Tran, 2024). Esses biomarcadores ampliam a aplicabilidade clínica do entendimento molecular do HPV e fortalecem estratégias de rastreamento menos invasivas.

No contexto terapêutico, a identificação do status do HPV tem sido utilizada para orientar decisões clínicas e individualizar estratégias de tratamento conforme o perfil molecular do tumor (Tabatabaeian *et al.*, 2024). Em paralelo, abordagens de medicina de precisão vêm sendo aplicadas no desenvolvimento de terapias direcionadas a alvos virais e celulares específicos, ampliando as possibilidades de intervenção terapêutica (Ozdogan *et al.*, 2025).

Apesar dos avanços, ainda persistem lacunas importantes na literatura, especialmente quanto à heterogeneidade dos métodos diagnósticos, variações regionais na prevalência do HPV e necessidade de estudos longitudinais que permitam compreender melhor a progressão natural da infecção viral para malignidade. Essas limitações indicam a necessidade de padronização metodológica e ampliação das investigações em diferentes populações (Sofiani *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Objetivou-se analisar o papel do papilomavírus humano (HPV) na carcinogênese dos tumores de cabeça e pescoço, com ênfase nos mecanismos moleculares, implicações clínicas e abordagens diagnósticas e terapêuticas. Os achados evidenciam que o HPV exerce papel central na transformação neoplásica, principalmente por meio da ação das oncoproteínas E6 e E7, que promovem desregulação do ciclo celular, instabilidade genômica e manutenção do fenótipo maligno.

Observou-se que tumores HPV-positivos apresentam características biológicas e clínicas distintas dos HPV-negativos, com melhor resposta terapêutica e prognóstico mais favorável, reforçando a importância da estratificação viral na prática clínica. Além disso, a literatura destaca a participação de múltiplas vias de sinalização celular, alterações epigenéticas e mecanismos de evasão imunológica como elementos fundamentais na progressão tumoral associada ao HPV.

Apesar dos avanços no entendimento da biologia viral e sua relação com o câncer de cabeça e pescoço, ainda existem lacunas importantes na aplicação clínica desses conhecimentos. Entre elas, destaca-se a ausência de padronização universal nos métodos de detecção do HPV, a variabilidade na definição de positividade viral entre estudos e a limitada incorporação de biomarcadores moleculares na rotina clínica. Também se observa dificuldade na tradução de achados moleculares para protocolos terapêuticos amplamente aplicáveis, especialmente em diferentes contextos populacionais e regionais.

Diante disso, recomenda-se que futuras pesquisas priorizem estudos longitudinais capazes de acompanhar a progressão da infecção pelo HPV até a transformação maligna, bem como investigações que integrem análises moleculares, imunológicas e clínicas em larga escala. Além disso, é necessário aprofundar o desenvolvimento e validação de biomarcadores preditivos, incluindo análise de saliva e marcadores circulantes, com o objetivo de aprimorar o rastreamento precoce e a individualização terapêutica. Por fim, estudos voltados à medicina de precisão e terapias-alvo devem ser ampliados, considerando o potencial impacto dessas abordagens na redução da morbimortalidade associada aos tumores HPV-relacionados.

REFERÊNCIAS

- AGUAYO, F. *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in HPV-driven head and neck carcinogenesis: therapeutic implications. **Biology**, v. 12, n. 5, p. 672, 2023.
- BABA, S. K. *et al.* Human papilloma virus (HPV) mediated cancers: an insightful update. **Journal of Translational Medicine**, v. 23, p. 483, 2025.
- BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. São Paulo: Edições 70, 2011.
- CHAKRABORTY, S. *et al.* A systematic review on the molecular and clinical association between human papillomavirus and human immunodeficiency virus co-infection in head, neck and oral squamous cell carcinoma. **Reviews in Medical Virology**, v. 33, n. 5, e2462, 2023.
- DONG, H. *et al.* Current status of human papillomavirus-related head and neck cancer: from viral genome to patient care. **Virologica Sinica**, v. 36, p. 1284–1302, 2021.
- GHIANI, L.; CHIOCCA, S. High risk-human papillomavirus in HNSCC: present and future challenges for epigenetic therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3483, 2022.
- GIUNCO, S. *et al.* From infection to immortality: the role of HPV and telomerase in head and neck cancer. **Oral Oncology**, v. 161, p. 107169, 2025.
- LIFŠICS, A. *et al.* The role of the p16 and p53 tumor suppressor proteins and viral HPV16 E6 and E7 oncoproteins in the assessment of survival in patients with head and neck cancers associated with human papillomavirus infections. **Cancers**, v. 15, n. 10, p. 2722, 2023.
- MORI, T. Involvement of the p53-p16/RB pathway control mechanism in early-stage carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. **Pathology International**, v. 72, n. 12, p. 577–588, 2022.
- OZDOGAN, M. *et al.* Molecular insights into HPV-driven head and neck cancers: from viral oncoproteins to precision therapeutics. **Viruses**, v. 17, n. 9, p. 1276, 2025.

PENG, Q. *et al.* HPV E6/E7: insights into their regulatory role and mechanism in signaling pathways in HPV-associated tumor. **Cancer Gene Therapy**, v. 31, p. 9–17, 2024.

PEŠUT, E. *et al.* Human papillomaviruses-associated cancers: an update of current knowledge. **Viruses**, v. 13, n. 11, p. 2234, 2021.

PINKIEWICZ, M.; DOROBISZ, K.; ZATOŃSKI, T. Human papillomavirus-associated head and neck cancers: where are we now? A systematic review. **Cancer Management and Research**, v. 14, p. 3313–3324, 2022.

POWELL, S. F. *et al.* The key differences between human papillomavirus-positive and -negative head and neck cancers: biological and clinical implications. **Cancers**, v. 13, n. 20, p. 5206, 2021.

SANTOS, V. E. P. *et al.* E5 oncoprotein: a key player in human papillomavirus-positive head and neck cancer pathogenesis and therapy resistance. **Viruses**, v. 17, n. 4, p. 512, 2025.

SOFIANI, V. H. *et al.* The complexity of human papilloma virus in cancers: a narrative review. **Infectious Agents and Cancer**, v. 18, p. 13, 2023.

TABATABAEIAN, H. *et al.* Navigating therapeutic strategies: HPV classification in head and neck cancer. **British Journal of Cancer**, v. 131, p. 220–230, 2024.

TRAN, N. H.; SAIS, D.; TRAN, N. Advances in human papillomavirus detection and molecular understanding in head and neck cancers: implications for clinical management. **Journal of Medical Virology**, v. 96, n. 6, e29746, 2024.

ULLAH, M. I. *et al.* Molecular pathways in the development of HPV-induced oropharyngeal cancer. **Cell Communication and Signaling**, v. 21, p. 351, 2023.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, Oxford, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.

ZHANG, Y. *et al.* Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, p. 44, 2025.