

# TECNOLOGIA APLICADA NA DETECÇÃO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E SEUS BIOMARCADORES

Technology applied in the detection of head and neck cancer and its biomarkers

Kethllen Stephanie Beranger<sup>1</sup>, Mariluza Sott Bender<sup>2</sup>,  
Jane Dagmar Pollo Renner<sup>3</sup>, Edna Linhares Garcia<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Biomédica, Mestre em Biociências e Saúde. Doutoranda em Promoção da Saúde na Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, Brasil. *E-mail*: beranger@mx2.unisc.br

<sup>2</sup>Psicóloga, Mestre em Psicologia e em Desenvolvimento Regional. Doutoranda em Promoção da Saúde na Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, Brasil.

<sup>3</sup>Farmacêutica, Doutora em Biologia Celular e Molecular, Docente do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, Brasil.

<sup>4</sup>Psicóloga, Doutora em Psicologia Clínica. Docente do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, Brasil.

Data da submissão: 29/09/2023 - Data do aceite: 08/02/2024

**RESUMO:** Os cânceres de cabeça e pescoço ocasionam milhares de mortes por ano, principalmente devido ao diagnóstico tardio. Assim, objetivou-se investigar os biomarcadores deste tipo de câncer e as tecnologias utilizadas para a realização do diagnóstico precoce. Dessa forma, realizou-se uma revisão narrativa de literatura, de caráter descritivo. Identificou-se que a alta prevalência dos cânceres de cabeça e pescoço está relacionada às mudanças no estilo de vida, como o maior consumo de tabaco e álcool, e a exposição ao Papilomavírus Humano (HPV). Contudo, a detecção precoce pode garantir um tratamento mais adequado e aumentar o tempo de vida do paciente. Nessa perspectiva, conta-se com tecnologias facilitadoras, que não inclui apenas os saberes utilizados para produzir os serviços de saúde e equipamentos, mas também as ações humanas organizadas nos processos produtivos. Os principais biomarcadores identificados foram a EGFR, Ciclina DL, FAS/FASL, proteína p27, VEGF, e metaloproteinasas. No que tange aos equipamentos que permitem a detecção dos cânceres de cabeça e pescoço citam-se a espec-

trometria de massa e imuno-histoquímica, a tomografia computadorizada, a ultrassonografia e a elastografia.

**Palavras-chave:** Biomarcadores. Câncer de cabeça e pescoço. Detecção precoce. Tecnologia.

**ABSTRACT:** Head and neck cancers cause thousands of deaths every year, mainly due to late diagnosis. Thus, the objective of this study was to investigate the biomarkers of this type of cancer and the technologies used to carry out early diagnosis. Therefore, a narrative literature review of descriptive nature was carried out. It was identified that the high prevalence of head and neck cancers is related to changes in lifestyle, such as greater consumption of tobacco and alcohol, and exposure to the Human Papillomavirus (HPV). However, early detection can guarantee more appropriate treatment and increase the patient's lifespan. From this perspective, there are enabling technologies, which not only include the knowledge used to produce health services and equipment, but also the human actions organised in the production processes. The main biomarkers identified were EGFR, Cyclin DL, FAS/FASL, p27 protein, VEGF, and metalloproteinases. Regarding equipment that allows the detection of head and neck cancers, mass spectrometry and immunohistochemistry, computerized tomography, ultrasound and elastography are mentioned.

**Keywords:** Biomarkers. Head and neck cancer. Early detection. Technology.

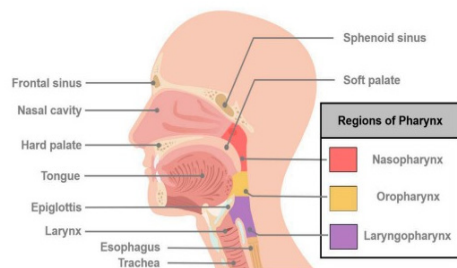
## Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, sendo atualmente considerado um problema de saúde pública. Dentre os tipos de cânceres mais prevalentes está o câncer de cabeça e pescoço (CCP) (Inca, 2020). O CCP é um termo usado de modo geral para abranger diferentes cânceres que envolvem múltiplos órgãos e tecidos na região da cabeça e pescoço (Qu *et al.*, 2020), conforme evidenciado na figura 1.

O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células escamosas, estando presente em 90% dos casos, aproximadamente 40% na cavidade oral, 15% na faringe e 25% na laringe. Outros tumores que se localizam no cérebro, tireóide e face não são incluídos no

termo CCP (Ruiz *et al.*, 2006; Sukegawa *et al.*, 2020).

Figura 1. Localização do câncer de cabeça e pescoço (CCP)



Fonte: Qu *et al.*, 2020

O CCP possui altas taxas de mortalidade, sendo a quinta causa de óbitos no Brasil. Atinge estruturas como cavidade oral, fa-

ringe, laringe e seios paranasais. É mais prevalente em pessoas do sexo masculino, com faixa etária de 40 a 50 anos (Moustakas *et al.*, 2023). Estima-se que ocorram cerca de 12.300 mortes por ano devido ao CCP e a sobrevida é de 40 a 50% dos pacientes diagnosticados. Há uma incidência mundial de 780 mil novos casos de câncer por ano, dentre esses, 1,7% representa a população brasileira (Ferraz *et al.*, 2019).

A maioria dos casos de CCP origina-se na cavidade nasal, oral, faringe ou laringe, sendo que a maioria deles não são facilmente percebidos pelos pacientes. Consequentemente, 50% dos casos já são diagnosticados em estágios avançados (Qu *et al.*, 2020). Os carcinomas laríngeos são mais facilmente identificados, pois o sintoma comum é a rouquidão, que faz com que o paciente procure por um cirurgião dentista ou médico especialista (Vilar; Martins, 2012).

Nos últimos anos foi observado um aumento significativo de casos de CCP em mulheres, devido às mudanças de estilo de vida e aumento do uso de tabaco e álcool (Vilar; Martins, 2012). O tabaco compõe-se de nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos carcinogênicos que podem auxiliar no desenvolvimento ou provocar alterações moleculares no DNA, levando a possíveis mutações celulares que apresentam alto potencial de malignidade da célula. O tabagista consome cerca de 4.700 substâncias tóxicas e cancerígenas (Szyfter, 2021). Essa exposição aumenta as chances de desenvolvimento cancerígeno (Hongli *et al.*, 2021; Galbiatti *et al.*, 2013).

A exposição ao álcool também aumenta as chances de mutação de DNA celular, principalmente nos cânceres de boca, faringe e laringe. O álcool aumenta em nove vezes a chance de desenvolvimento de células cancerígenas e, quando associado ao tabaco, as chances aumentam em quarenta vezes (Inca, 2020; Marur; Forastiere, 2008).

Além da associação do desenvolvimento de cânceres de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe à exposição ao tabaco e ao álcool, outro fator de risco é a infecção por vírus oncogênicos, como por exemplo, o Papiloma Vírus Humano (HPV) (Torrente *et al.*, 2011). A contaminação pelo HPV faz com que o carcinoma de orofaringe seja o único CCP com incidência significativamente crescente (Wittekindt *et al.*, 2018). O HPV pertence à família Papovaviridae e possui tropismo por células epiteliais e mucosas, sendo altamente transmissível por contato sexual (Silva *et al.*, 2012).

Quando o câncer de CCP é identificado em estágios avançados, os tratamentos necessários tornam-se mais intensivos, frequentemente envolvendo abordagens multidisciplinares, como cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia (Marur; Forastiere, 2008). O diagnóstico tardio, em grande medida, está associado à falta de conhecimento sobre os sintomas, à negligência por parte dos pacientes e à ausência de exames de rotina realizados por profissionais de saúde (Marur; Forastiere, 2008; Yadav, 2014).

Quando o CCP é diagnosticado em estágios iniciais, as chances de sobrevida e de um prognóstico favorável são significativamente maiores, o que pode reduzir o sofrimento do paciente e melhorar sua qualidade de vida. No entanto, na maioria dos casos, o diagnóstico é feito tardiamente, resultando em desfechos desfavoráveis (Ferraz *et al.*, 2019). Nessa perspectiva, torna-se imperativo conhecer os biomarcadores dos cânceres de cabeça e pescoço e compreender como a tecnologia pode ser aplicada na sua detecção, o que tornou-se o objetivo deste estudo.

## Material e Métodos

A fim de alcançar o objetivo proposto, utilizou-se como metodologia a pesquisa descri-

tiva e qualitativa. Optou-se pela realização de uma revisão narrativa da literatura. As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed e Google Acadêmico, em outubro de 2023.

O *string* de busca foi composto pelos indexadores: câncer de cabeça e pescoço, neoplasia de cabeça e pescoço, detecção precoce, diagnóstico precoce e tecnologia. Os termos utilizados foram definidos a partir dos termos principais e alternativos. Os descritores foram utilizados de forma combinada e independente, e foram utilizados os operadores booleanos AND e OR.

Não foram utilizados filtros de idiomas para as buscas. O período de publicação dos artigos foi delimitado como 2000 a 2023, buscando abarcar e dar visibilidade para as mudanças tecnológicas ocorridas ao longo do tempo. A síntese dos achados foi apresentada de maneira formal nos resultados e discussão do estudo.

Como critérios de inclusão definiu-se: discutir os biomarcadores dos cânceres de cabeça e pescoço; apresentar tecnologias passíveis de utilização para o diagnóstico precoce da enfermidade. Os critérios de exclusão foram: cartas ao editor, editoriais de conferências ou eventos, artigos de opinião. Por se tratar de um estudo de revisão, não foi necessário passar por avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa.

## Resultados e Discussão

### Biomarcadores do câncer de cabeça e pescoço e a detecção precoce

Na fase inicial da doença, os sintomas podem ser confundidos com condições comuns, tornando o diagnóstico desafiador. Um indicador potencial de câncer na cavidade oral é a presença precoce de feridas na boca que não cicatrizam, além de sintomas como dor de garganta, rouquidão e desconforto bucal (Barbosa, 2023).

O diagnóstico tardio do câncer de células escamosas da cabeça e pescoço (CCP) está frequentemente relacionado à desinformação, à negligência dos sintomas por parte dos pacientes e à falta de exames de rotina conduzidos por profissionais da área (Marur; Forastiere, 2008; Yadav, 2014; Abrahão *et al.*, 2020). A detecção e o tratamento precoces do CCP oral têm o potencial de reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade dos pacientes, além de aumentar as chances de uma recuperação completa (Sukegawa *et al.*, 2020).

As opções de tratamento para CCP incluem radioterapia, cirurgia e quimioterapia ou a combinação desses. Porém, dependendo da localização e extensão tumoral e do diagnóstico ter ocorrido de forma tardia, o tratamento padrão é a laringectomia total associada à radioterapia (Vilar; Martins, 2012). Cerca de 60% dos pacientes com CCP possuem doença localmente avançada (Galbiatti *et al.*, 2013), quando o tratamento multimodal, conhecido pela combinação das três modalidades de tratamento, sendo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, pode não apresentar a eficácia desejada (Marcas *et al.*, 2017).

Todavia, alguns avanços são identificados na compreensão da biologia molecular do câncer de cabeça e pescoço, o que pode permitir novos caminhos para o diagnóstico e o tratamento. Algumas pesquisas têm se voltado para o desenvolvimento de terapias que têm como alvo os marcadores moleculares dos cânceres de cabeça e pescoço, o que pode auxiliar na predição dos tratamentos (Ruiz *et al.*, 2006).

Assim, se faz necessário um biomarcador não invasivo e de confiança para a detecção precoce de CCP, pois a precocidade do diagnóstico pode aumentar as taxas de sobrevida dos pacientes em 5 anos (80%) (Qu *et al.*, 2020). Portanto, os biomarcadores favorecem o diagnóstico precoce e também uma futura

recidiva desses tumores (Yadav, 2014). Um dos biomarcadores mais estudados é a *Epidermal growth factor receptor* (EGFR), que são proteínas/oncoproteínas expressas no próprio tumor, que podem ser avaliadas por espectrometria de massa e imuno-histoquímica (Gomes *et al.*, 2002).

A EGFR é específica e uma das maiores proteínas potentes que atuam no aumento dos vasos sanguíneos, migração, proliferação e sobrevivência das células endoteliais. No CCP ela é expressa e observada em 34% a 80% dos casos (Thomas *et al.*, 2005). Esta proteína está associada ao mau prognóstico do paciente. No câncer de CCP é encontrada com a expressão elevada do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro em 92% a 87% dos tumores, aumentada em 69 vezes quando comparados à mucosa normal (Ruiz *et al.*, 2006).

Os novos tratamentos mais direcionados e que têm como objetivo atuar nos componentes moleculares mais específicos, ajudam na compreensão da genética molecular do CCP. Outros autores, como Galbiatti *et al.* (2013) referem que a EGFR é encontrada e bem sinalizada em 90% dos casos. Ela está relacionada ao crescimento tumoral e celular, angiogênese e invasão tecidual.

A EGFR é super expressa e está associada com a recidiva em nódulos cervicais e o aumento da resistência ao tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes com carcinoma de laringe. Autores sugerem que a avaliação da expressão de EGFR no diagnóstico ajudaria a identificar pacientes com risco aumentado de metástases cervicais e que haveria benefícios com a realização do tratamento (Colombo; Rahal, 2009).

Embora muitos estudos não tenham encontrado associação entre a EGFR, os fatores prognósticos e o CCP, alguns autores reforçam que a estratégia terapêutica, já sendo utilizada, é bloquear o sistema de transdução

de sinal da EGFR e, conseqüentemente, diminuir o desenvolvimento tumoral (Ford; Grandis, 2003). Outros marcadores que podem ser considerados importantes para o diagnóstico e prognóstico dos CCP são Ciclina DL, FAS/FASL, proteína p27, VEGF, e metaloproteinases (Ruiz *et al.*, 2006).

Por outro lado, as tecnologias em saúde são provenientes de conhecimentos científicos, baseados na produção de bens materiais. São utilizadas durante a intervenção prática do dia a dia ou no âmbito da pesquisa, com o objetivo de solucionar problemas humanos relacionados à saúde. Podem ultrapassar dimensões profissionais, atuando com diferentes áreas do conhecimento, entre usuário e trabalhar ou vice-versa, pensando sempre em solucionar o problema (Silva *et al.*, 2019).

Na saúde, a tecnologia inclui não apenas os saberes usados para produzir os serviços de saúde e os equipamentos, mas também as ações humanas organizadas nos processos produtivos (Schneider, 2020). São identificados três tipos de tecnologia. As tecnologias leves referem-se ao humano, através do qual ocorre o acolhimento, o vínculo e a escuta. As tecnologias leves duras referem-se aos saberes estruturados por áreas, como a epidemiologia, por exemplo. Já as tecnologias duras referem-se aos equipamentos destinados à efetivação do cuidado, e neste caso, na identificação do CCP (Almeida; Fófano, 2016; Schneider, 2020).

O CCP pode levar a alterações significativas em funções vitais do paciente devido à localização anatômica, dificultando a alimentação, a interação social e a comunicação, gerando sofrimento ao paciente e aos familiares e diminuindo a expectativa de vida do mesmo (Rodrigues *et al.*, 2018). Nesse sentido, o uso das tecnologias duras para a detecção precoce do CCP vêm ganhando destaque.

Uma destas tecnologias é a tomografia computadorizada, que é um exame ampla-



mente difundido e utilizado para o diagnóstico do CCP. Além disso, a ultrassonografia também poderia ser utilizada por ser um método não invasivo, mas não está incluída nos exames rotineiros de detecção destes cânceres. Essa realidade pode se modificar no futuro devido ao desenvolvimento da elastografia, que é uma tecnologia baseada em ultrassom (Pehlivan *et al.*, 2009).

As evidências apontam que os biomarcadores encontrados na saliva podem ser usados para o diagnóstico precoce de CCP. Na pesquisa de Correia *et al.* (2018), os autores identificaram duas correntes de investigação nesta área: a proteômica, que usa as proteínas, e a genômica, que utiliza os componentes genéticos da saliva como biomarcador clínico significativo. Assim, os biomarcadores salivares podem contribuir para o diagnóstico do CCP em seus estágios iniciais, permitindo uma terapêutica mais adequada e efetiva ao paciente.

Além disso, nos Estados Unidos, os pesquisadores da West Virginia University (WVU) têm trabalhado em um equipamento que visa a facilitar a descoberta precoce do CCP. O objetivo é unir duas tecnologias de imagem para realizar exames com maior resolução. O equipamento alcança uma resolução de 2mm ao combinar a tomografia computadorizada por raios X e a tomografia por emissão de pósitrons de um Pet-Scan comum. Esta maior resolução permitirá a detecção precoce do CCP (Gonçalves, 2023).

Reitera-se que estes são apenas alguns exemplos dos diversos métodos possíveis de realizar a detecção precoce dos cânceres de CCP, cuja evolução é fundamental devido à alta prevalência e gravidade deste tipo de adoecimento.

## Conclusão

A partir do estudo realizado pode-se concluir que, apesar da alta prevalência do câncer de cabeça e pescoço, as taxas de mortalidade estão relacionadas principalmente ao diagnóstico tardio. Assim, o uso das tecnologias para a detecção precoce dos biomarcadores deste tipo de câncer permitirá um tratamento mais efetivo e, conseqüentemente, menores taxas de mortalidade e maior qualidade de vida aos pacientes.

O trabalho deu visibilidade para a importância dos biomarcadores para a efetivação do diagnóstico precoce. Enfatizou-se o biomarcador EGFR, que pode ser identificado em cerca de 34 a 80% dos casos de câncer de cabeça e pescoço, e os biomarcadores encontrados na saliva. Os principais exames que podem facilitar o diagnóstico precoce são a espectrometria de massa e imuno-histoquímica e a tomografia computadorizada. Apresenta-se a ultrassonografia como uma possibilidade diagnóstica não invasiva, apesar desta não ser realizada de forma rotineira nesses pacientes.

Identificou-se que, além das tecnologias duras que incluem os equipamentos, na área da saúde as tecnologias leves duras, que referem-se neste caso ao conhecimento sobre o câncer de cabeça e pescoço, suas particularidades e biomarcadores, e as leves, que incluem o ser humano, capaz de ofertar escuta e acolhimento, são fundamentais. Além disso, enfatizou-se a importância da capacitação dos profissionais de saúde para a identificação de sinais que podem ser indicativos de câncer, como feridas e erupções bucais.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Q.; FÓFANO, G. A. Tecnologias leves aplicadas ao cuidado de enfermagem na unidade de terapia intensiva: uma revisão de literatura. **HU Revista**, v. 42, n. 3, 2016.
- COLOMBO, J.; RAHAL, P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 2, p. 165-174, 2009.
- CORREIA, F. S. D. A.; FILGUEIRAS, I. M. L.; LIMA, F. J. Biomarcadores salivares no diagnóstico de câncer oral. *ID online*: **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 12, n. 40, p. 1, 2018.
- FERRAZ, C. A. G.; REZENDE, G.; CARLO, M. M. R.P. Uso de tecnologia de comunicação alternativa na avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Caderno Brasileiro Terapia Ocupacional**, v. 27, n. 1, p. 61-71, 2019. Doi: <https://doi.org/10.4322/2526-8910.ctoAO1761>
- FORD, A. C.; GRANDIS, J. R. Targeting epidermal growth factor receptor in head and neck cancer. **Head Neck**, v. 25, n. 1, p. 67-73, 2003.
- GALBIATTI, A. L. S.; PADOVANI JÚNIOR, J. A.; MANÍGLIA, J. V.; RODRIGUES, C. D. S.; PAVARINO, É. C.; GOLONI-BERTOLLO, E. M. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 2, 2013.
- GOMES, R. V.; RODRIGUES, M. Â.; RODRIGUES, J. B. S. R.; VIDIGAL, P. T.; DAMASCENO, K. A.; LIMA, H. A.; GOMES, D. A.; MACHADO, C. J.; RESENDE, V. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in cholangiocarcinomas: predictive factors and survival. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, n. 3, p. e1826, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181826>
- GONÇALVES, A. Equipamento faz diagnóstico precoce de câncer na cabeça e pescoço. In: Estado de Minas: **Saúde e bem viver**. Disponível em: [https://www.em.com.br/app/noticia/saude-e-bem-viver/2023/04/24/interna\\_bem\\_viver,1485051/equipamento-faz-diagnostico-precoce-de-cancer-na-cabeca-e-pescoco.shtml](https://www.em.com.br/app/noticia/saude-e-bem-viver/2023/04/24/interna_bem_viver,1485051/equipamento-faz-diagnostico-precoce-de-cancer-na-cabeca-e-pescoco.shtml) Acesso em: 27 abr. 2023.
- HONGLI, Z.; BI, X.; ZHENG, N.; LI, C.; YAN, K. Joint effect of alcohol drinking and tobacco smoking on all-cause mortality and premature death in China: A cohort study. **PLoS ONE**, v. 16, n. 1, p. e0245670, 2021.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento oncológico dos casos de câncer de lábio e cavidade oral. **Painel - Oncologia**, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/relatorio-cancer-de-boca-2020.pdf> Acesso em: 12 abr. 2023.
- MARCAS, R. C.; KÖHLER, O.; RAUTHE, S.; HARTMANN, S.; EBHARDT, H.; SEHER, A.; LINZ, C.; KÜBLER, A. C.; RICHTER, D. A. M. O valor prognóstico da coloração GLUT-1 na detecção de transformação maligna na mucosa oral. **Clinical Oral Investigations**, v. 21, p. 1631-1637, 2017.
- MARUR, S.; FORASTIERE, A. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, n.4, p. 489-501, 2008.
- MOUSTACAS, R. S.; GONÇALVES, L. F.; HAAS, P.; MITUUTI, C. T. Manejo da disfagia em pacientes em cuidados paliativos de câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática. **Revista Neurociencia**, v. 31, p. 1-24, 2023.

- PEHLIVAN, M.; GÜRBÜZ, M.; KEZBA, C.; CEMAL, A.; DEĞİRMENCI, A. N., ACIKALIN, F. M.; PINARBAŞLI, M. Ö.; COLAK, E. Diagnostic role of ultrasound elastography on lymph node metastases in patients with head and neck cancer. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 85, n. 3, p. 297-302, 2019.
- QU, X.; LI, J. W., CHAN, J.; MEEHAN, K. Vesículas extracelulares no câncer de cabeça e pescoço: uma nova tendência potencial no diagnóstico, prognóstico e tratamento. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 21, p. 8260, 2020.
- RODRIGUES, A. B.; CUNHA, G. H. D.; AQUINO, C. B. D. Q.; ROCHA, S. R.; MENDES, C. R. S.; FIRMEZA, M. A.; GRANGEIRO, A. S. D. M.. Câncer de cabeça e pescoço: validação de instrumento para coleta de dados. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 71, n. 4, p. 2009-17, 2018.
- RUIZ, M. T.; BERTELLI, É.; PAVARINO, J. V.; MANIGLIA, M.; RUBACK, J. C.; BERTOLLO, E. G. Epidemiologia e biomarcadores em câncer de cabeça e pescoço. *Revista Arquivos de Ciência e Saúde*, v.13, n. 1, p.34-38, 2006.
- SCHNEIDER, I. J. C. **Tecnologias leves e educação em saúde no enfrentamento à pandemia da COVID-19**. Preprints. 2020.
- SILVA, I. I. C.; COUTINHO, L. A. C. R; SILVA JÚNIOR, J. A; PIRES, A. R. C; BASTOS, O. M. P. Percepção de Vulnerabilidade ao HPV e Câncer de Cabeça e Pescoço: Comportamentos Sexuais e de Risco em Jovens de Niterói, RJ. DST - *Revista Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 24, n. 2, p. 85-92, 2012.
- SILVA, N.V.D.N.; PONTES, C.M.; SOUSA, N.F.C.D.; VASCONCELOS, M.G.L. Health technologies and their contributions to the promotion of breastfeeding: An integrative review of the literature. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 24, n. 2, p. 589-602, 2019.
- SUKEGAWA, S.; ONO, S.; NAKANO, K.; TAKABATAKE, K.; KAWAI, H.; NAGATSUKA, H.; FURUKI, Y.. Estudo clínico sobre triagem primária de câncer oral e lesões pré-cancerosas por citologia oral. *Diagnostic Pathology*, v. 15, n. 1, p. 107, 2020.
- SZYFTER, K. Genética e Biologia Molecular do Câncer de Cabeça e Pescoço. *Revista Biomolecules*, v. 1, n. 9, p. 1293, 2021.
- THOMAS, G.R.; NADIMINTI, H.; REGALADO, J. Molecular predictors of clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Experimental Pathology*, v. 86, n. 6, p. 347-363, 2005.
- TORRENTE, M.C; RODRIGO, J.P.; HAIGENTZ M. J.; DIKKERS, F.G.; RINALDO, A.; TAKES R.P.; OLOFSSON, J.; FERLITO, A. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head Neck*, v. 33, n. 4, p. 581-6, 2011.
- VILAR, C.M.C.; MARTINS, Í.M. Oncologia Básica. In: Sabas, Carlos Vieira *et al.* **Oncologia Básica**. Teresina: Fundação Quixote, 2012.
- WITTEKINDT, C.; WAGNER, S.; SHARMA, S.J.; WÜRDEMANN, N.; KNUTH, J.; REDER, H.; KLUSSMANN, J.P. *Laringorhinotologie*, v. 97, n. 1, p. 48-113, 2018.
- YADAV, P. Recent advances in head and neck cancer reconstruction. *Indian Journal of Plastic Surgery*, v. 47, n. 2, p. 185-190, 2014.