

Principais tipos de HPV presentes na carcinogênese da neoplasia maligna da orofaringe: uma revisão de literatura**Main types of HPV present in the carcinogenesis of malignant neoplasia of the oropharynx: a literature review**

DOI:10.34117/bjdv6n6-657

Recebimento dos originais: 27/05/2020

Aceitação para publicação: 30/06/2020

Ketlin Lorena Piotto

Acadêmica de Medicina na Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste)
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste)
Endereço: Rodovia Pr 180, Km 02, Bairro Água Branca - Francisco Beltrão – PR, Brasil.
E-mail: ketlinlorenapiotto@gmail.com

Emanuela Kerkhoff Utzig

Acadêmica de Medicina na Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste)
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste)
Endereço: Rodovia Pr 180, Km 02, Bairro Água Branca - Francisco Beltrão – PR, Brasil.
E-mail: emanuelautzig@gmail.com

Natalie Setin Motter

Acadêmica de Medicina na Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste)
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste)
Endereço: Rodovia Pr 180, Km 02, Bairro Água Branca - Francisco Beltrão – PR, Brasil.
E-mail: motternatalie@gmail.com

Roberto Shigueyasu Yamada

Mestre em Desenvolvimento Regional pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste)
Endereço: Rodovia Pr 180, Km 02, Bairro Água Branca - Francisco Beltrão – PR, Brasil.
E-mail: roberto.yamada@unioeste.br

Rosebel Trindade Cunha Prates

Mestre em Modelagem Matemática pela Universidade do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste)
Endereço: Rodovia Pr 180, Km 02, Bairro Água Branca - Francisco Beltrão – PR, Brasil.
E-mail: rosebel.prates@unioeste.br

RESUMO

O objetivo desse artigo é descrever a relação existente entre o HPV e o câncer de orofaringe, Isso foi realizado através de uma revisão de literatura da área médica, com publicações no período de 2003 a 2020, utilizando as bases de dados Scielo, Lilacs, MedLine e PubMed. Os resultados encontrados denotam que o HPV tipos 16 e 18 são os de maior incidência na geração de tumores malignos na orofaringe. Ainda, observou-se que nos casos de câncer, quando o fator gerador é o vírus do HPV, pode ser considerado um fator de possível melhor prognóstico, uma vez que esse tipo de tumor

costuma responder melhor a tratamentos de radio e quimioterapia quando comparados a neoplasias de orofaringe HPV negativas. Além disso, constatou-se que os mais afetados por câncer de cabeça e pescoço são homens, de idades entre 40 e 69 anos, etilistas e/ou tabagistas. Esse cenário vem se alterando, considerando-se a queda na quantidade de fumantes e a transformação de hábitos sexuais, como aumento do número de parceiros. Assim, esse estudo encontra grande relevância para subsidiar ações de saúde pública, uma vez que, através da vacinação, pode-se mitigar a ação do HPV-16, a tipagem mais incidente na carcinogênese de orofaringe.

Palavras-Chave: HPV, Câncer, Orofaringe.

ABSTRACT

The purpose of this article is to describe the relationship between HPV and orofaringe cancer. This was accomplished through a literature review in the medical field, with publications from 2003 to 2020, using the databases Scielo, Lilacs, MedLine and PubMed. The results found show that HPV types 16 and 18 are those with the highest incidence in the generation of malignant tumors in the oropharynx. Still, it was observed that in cases of cancer, when the generating factor is the HPV virus, it can be considered a factor with a possible better prognosis, since this type of tumor usually responds better to radio and chemotherapy treatments when compared to HPV-negative oropharyngeal neoplasms. In addition, it was found that those most affected by head and neck cancer are men, aged between 40 and 69 years, alcoholics and / or smokers. This scenario has been changing, considering the drop in the number of smokers and the transformation of sexual habits, such as an increase in the number of partners. Thus, this study finds great relevance to subsidize public health actions, since, through vaccination, it is possible to mitigate the action of HPV-16, the most frequent typing in oropharyngeal carcinogenesis.

Keywords: HPV, Cancer, Oropharynx.

1 INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano é da família Papillomaviridae e é considerado um vírus epiteliotrópico, ou seja, tem tropismo por peles e mucosas.¹ Há, na presente época, mais de 200 tipos de HPV descritos, sendo que 40 destes são responsáveis por infectar o trato ano-genital, principal sítio de infecção pelo vírus, e 25 destes podem ser encontrados nas lesões orais, incluindo alguns tipos que não são encontrados nas lesões genitais.^{[1][2]} Estes vírus são divididos em HPV oncogênicos e não oncogênicos, a partir de seu potencial de evoluir para futuras lesões malignas cancerígenas.^[1] Os tipos 16 e 18 são os principais representantes do grupo oncogênico, junto com os tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. Já os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72 e 81 apresentam baixo risco, sendo os dois primeiros os mais frequentemente encontrados dessa categoria.^[1] O HPV pode ser transmitido pelo contato direto com a pele ou com a mucosa infectada, através de

¹ FEBRASGO. HPV. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Jun 2017.

² FERRARO, C. T. L.; CANEDO, N. H. S.; OLIVEIRA, S. P.; CARVALHO, M. G. C.; DIAS, E. P. **Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Vol. 47 no. 4 Rio de Janeiro. Aug. 2011.

microfissuras existentes, levando em conta que a via sexual é a principal forma de transmissão.^[3] Em relação à transmissão na região da orofaringe, esta ainda não é completamente definida, porém as vias mais conhecidas são periparto, autoinoculação ou sexo oral, com este último também sendo considerado o principal meio de transmissão.^{[2] [4]}

Os cânceres com tumores na região da cabeça e pescoço, são conhecidos como o quinto câncer mais comum que acometem a população mundial, inclusive com altas taxas de mortalidade e morbidade.^[5] Dentre os tumores de cabeça e pescoço, encontram-se os tumores de cavidade oral, que afetam estruturas anatômicas como: lábios, gengivas, bochechas, céu da boca, língua, glândulas salivares e a orofaringe.^[6] Sendo a região da orofaringe, caracterizada anatomicamente pela cavidade oral, delimitada pelos lábios e pelos istmos das fauces o qual é constituído pela orofaringe, garganta e abertura para a faringe, podendo ser aberto pelo palato mole e pela língua.^[7]

No Brasil, o câncer da cavidade oral ocupa a quinta e décima terceira posições no ranking dos cânceres mais frequentes em homens e mulheres, respectivamente, prevendo-se que para cada ano até 2022, o número de novos casos será de 11.180 na população masculina e 4.010 na feminina.^[6]

Entre fatores de risco para o câncer oral e de orofaringe, encontram-se o álcool, tabaco, deficiência na higiene bucal, irritação mecânica crônica e também infecção por Papiloma Vírus Humano. Isso ocorre, uma vez que o HPV possui uma alta facilidade de gerar papilomas nessa região, tendo assim uma alta taxa de desenvolvimento de câncer.^{[2] [8]} Entretanto, deve-se ressaltar que parte das infecções são combatidas pelo próprio sistema imune do hospedeiro, não evoluindo para doenças ou outras apresentações clínicas.^[4]

A primeira vez em que se relatou a infecção por HPV como uma possível causa de câncer oral foi em 1987 por Syrjänen.^[9] Em pesquisas de 2012 que envolveram todos os continentes constatou-se que, mundialmente, cerca de 38 mil casos de câncer de cabeça e pescoço são atribuídos à infecção por HPV, sendo a predominantemente a orofaringe e, em menor escala, a cavidade oral em si e a laringe os três sítios desta região associados à este papilomavírus. Desta forma, calcula-se que

³ CAVENAGUI et al. **Determinação da prevalência de HPV em amostras de mucosa oral/orofaríngea em um distrito rural de São Paulo.** São Paulo. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. Set. 2013.

⁴ MONTENEGRO, L. A. S.; VELOSO, H. H. P.; CUNHA, P. A. S. M. A. **Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogênico do cancer oral e da orofaringe.** Revista Odontol Bras Central. 2014. 217p.

⁵ CAMPANA I. G.; GOIATO M. C. **Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento.** Revista Odontológica de Araçatuba, v.34, nº1, 2013 Janeiro/Junho, p.20-26.

⁶ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); Ministério da Saúde. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro. 2019. 120p.

⁷ SEELEY, R.; STEPHENS, T. e Tate. **Anatomia & Fisiologia.** Loures, LusoCiências. 2003.

⁸ FREITAS, R. M.; RODRIGUES, A. M. X.; JÚNIOR, A. F. M.; OLIVEIRA, G. A. L. **Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do câncer bucal: uma revisão de literatura.** Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC). 2016. 13p.

⁹ SYRJANEN, S. M. **Human Papillomavirus Infections in the Oral Cavity.** Papillomaviruses and Human Disease. 1987. 104-137p.

aproximadamente 30% dos cânceres de orofaringe são causados em consequência do HPV, estimando proximadamente 29 mil casos por ano.^[10]

Desta forma, a literatura propõe que a ação carcinogênica deste vírus se dê pela sua capacidade de inibir genes supressores de tumor, contribuindo para a transformação maligna das células, especialmente nos tipos de alto risco.^{[11] [4] [12] [13]} Ademais, podem atuar como agentes co-carcinogênicos, ou seja, podem potencializar a ação de outros agentes no desenvolvimento de neoplasias, neste caso, principalmente, do álcool e do tabaco que agem como fatores de risco.^[4]

Os estudos demonstram que a ação carcinogênica do HPV na orofaringe está principalmente ligada ao carcinoma de células escamosas, o principal tipo de carcinoma envolvido nos tumores de boca e orofaringe, atingindo altos percentuais.^{[12] [14] [15] [16]} O carcinoma de células escamosas de orofaringe (CCEO), em particular, está aumentando suas taxas, principalmente entre homens brancos de meia idade e com comportamento sexual de risco apresentando-se como um possível fator.^[16]

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente artigo foi realizado a partir de revisão bibliográfica acerca do tema, com objetivo descritivo e exploratório, com abordagem qualitativa e método dedutivo.

A pesquisa foi realizada em cinco bases de dados - Scielo, Lilacs, MEDLINE, PubMed e bibliografia na área médica, incluindo revistas acadêmicas científicas. O estudo foi feito a partir da seleção de artigos e livros da literatura brasileira, americana e inglesa publicados no período entre 2003 e 2020, além de um artigo de relevância científica publicado em 1987. Os artigos pesquisados relataram sobre papilomavírus humano, câncer da cavidade oral, câncer de orofaringe e lesões causadas por HPV. Em sequência, os conteúdos obtidos foram reunidos, interpretados e organizados.

¹⁰ MARTEL, C.; PLUMMER, M. VIGNANT, J.; FRANCESCHI, S. **Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, contry and HPV type**. International Journal of Cancer. Ago. 2017. 664-670p.

¹¹ HA, P. K.; CALIFANO, J. A. **The Role of Human Papillomavirus in Oral Carcinogenesis**. Sage Journals. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. Jul.2004.

¹² ABBASI, S. A.; BAIG, R. M.; SHAH, A.; AHMAD, M. N. **The Role of Human Papillomavirus in Head & Neck Squamous Cell Carcinoma**. Gomal Journal of medical Sciences. Jun. 2017. Vol. 15. No. 2.

¹³ SYRHANEN, S. **The Role of human Papillomavirus infection in head and neck cancers**. Annals of Oncology, Educational Sessions Advances in Head and Neck Cancer. Vol. 21. Out. 2010.

¹⁴ SYRJANEN, K.; LAMBERG, S. **Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis** Int J Oral Surg. 1983.

¹⁵ MORO, J. S; MARONEZE, M. C; ARDENGHI, T. M.; BARIN, L. M.; DANESI, C. C. **Câncer de Boca e Orofaringe: epidemiologia e análise da sobrevida**. Einstein. São Paulo. 2018.

¹⁶ PYTYNIA, K. B.; DAHLSTROM, K. R.; STURGIS, E. M. **Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer**. Oral Oncol. Mai. 2014. 380-386p.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ação carcinogênica do HPV na orofaringe está principalmente ligada ao carcinoma de células escamosas. Esse é o mais frequente tipo de carcinoma envolvido nos tumores de boca e orofaringe, correspondendo à até 90%.^{[12][14][15]} O carcinoma de células escamosas de oral (CCEO), em particular, está aumentando suas taxas, principalmente entre homens brancos de meia idade e com comportamento sexual de risco apresentando-se como um possível fator.^[16] Consoante informações de Registros de Câncer de Base Populacional e de Registros Hospitalares de Câncer, o câncer de cabeça e pescoço (CCP), onde as neoplasias malignas orais de enquadram, no Brasil, é mais predominante em homens, com faixa etária entre 40 e 69 anos, etilistas ou tabagistas. A partir dessa base de dados, foi possível verificar também que, no período de 2000 a 2008, os locais mais afetados pela doença foram a cavidade oral (46,9%), laringe (23,3%) e orofaringe (18,5%). na maioria destes casos, a doença foi diagnosticada predominantemente em estágios avançados, uma vez que carcinomas de orofaringe e laringe não costumam produzir sintomas iniciais.^[17] Em relação à epidemiologia dos casos de CCEO HPV positivos, em geral, no mundo, o típico perfil do paciente é relacionado a homens de meia idade, não fumantes, com bom status socioeconômico e história de múltiplos parceiros sexuais e/ou parceiros sexuais orais.^{[16][18]}

Infere-se ainda que, em relação ao carcinoma de células escamosas de orofaringe, há uma tendência de aumento na sua incidência de proporção epidêmica. Esse aumento é em detrimento do aumento de CCEO relacionados ao HPV, enquanto a incidência de CCEO relacionados ao tabaco estão diminuindo. Isso segue o padrão das últimas décadas de diminuição do tabagismo e aumento do número de parceiros(as) sexuais e início mais precoce das relações sexuais.^{[16][19]}

Em relação ao processo de carcinogênese atribuído ao papilomavírus humano, este é explicado pela síntese de oncoproteínas durante a replicação viral na célula. As proteínas precoces E6 e E7 tem propriedades imortalizantes e transformadoras malignas por terem capacidades supressoras de tumor por inativação dos genes p53 e proteína retinoblastoma (pRb). Deste modo, ocorre perda do ciclo celular e do controle de danos no DNA celular respectivamente, caracterizando a transformação maligna destas células infectadas.^{[11][20][21]}

¹⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Câncer no Brasil – Dados dos Registros de Base Populacional**. Rio de Janeiro, RJ, 2010.

¹⁸ SMITH, E. M. RITCHIE, J. M.; SUMMERSGILL, K. F.; KLUSSMANN, J. P.; LEE, J. H.; WANG, D.; HAUGEN, T. H.; TUREK, L.P. **Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers**. Int J Cancer. Fev. 2004.

¹⁹ LAURA, Q. M.; CHOW, M. D. **Head and Neck Cancer**. The New England Journal of Medicine. Jan. 2020.

²⁰BERMAN, T. A.; SCHILLER, J. T. **Human papillomavirus in cervical câncer and oropharyngeal câncer: one cause, two diseases**. American Cancer Society. ACS Journals. Mar. 2017.

²¹ DUARTE, S. M. S.; FARIA, F. V.; MARTINS, M. O. **Métodos diagnósticos para a caracterização de candidíase e papilomavírus humano**. Brazilian Journal of Development. Out. 2019.

Em torno de 90% dos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço causados por HPV são identificados como sendo decorrentes do tipo 16. [2] [13] [16] O HPV 16, seguido do HPV 18, é o tipo de vírus mais encontrado em lesões no CCP. [22] Dessa maneira, a tipagem 16 tem prevalência de 86,7% dos cânceres da orofaringe e por 68,2% dos cânceres das células escamosas da cavidade oral. Já a tipagem 18 é responsável por apenas 8,0% dos cânceres da cavidade oral e a 3,9% dos cânceres da faringe.

Em relação ao prognóstico dos CCEO, este é mais favorável para os pacientes CCEO HPV positivos, pois tendem a ter uma resposta melhor à radioterapia e quimioterapia, com menor presença de comorbidades coexistentes e um estilo de vida mais saudável que os pacientes HPV negativos que, geralmente, estão relacionados ao abuso de tabaco e álcool. [19] Desta forma, a positividade do HPV nesses casos pode ser considerada como fator forte e independente de melhor prognóstico e sobrevida se comparados aos resultados HPV negativos. [23]

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto acima, é possível inferir que a neoplasia maligna da orofaringe pode ter relação direta com o HPV tipo 16. Sendo que o uso de álcool e tabaco pode aumentar a possibilidade da ocorrência de câncer. Infere-se padrão de acometimento está mudando a partir do rápido crescimento de casos de CCEO relacionados ao HPV, e as taxas destas neoplasias são ainda muito altas e tendem a aumentar. Através disso, vemos a importância da vacinação das crianças e adolescentes, uma vez que estas são quadrivalentes e protegem contra os 4 principais e mais presentes tipos de HPV, incluindo o tipo 16. [24]

REFERÊNCIAS

1 FEBRASGO. **HPV**. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Jun 2017. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/120-hpv>.

2 FERRARO, C. T. L.; CANEDO, N. H. S.; OLIVEIRA, S. P.; CARVALHO, M. G. C.; DIAS, E. P. **Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Vol. 47 no. 4 Rio de Janeiro. Aug. 2011.

²² KREIMER, A. R., et al. (2005). **Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review**. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 14, pp. 467-75.

²³ EIDT, A. S.; NUNES, B.; STEFFEN, L.; STEFFEN, N. **Neoplasia de Orofaringe e sua relação com o HPV**. Acta Medica. Vol.39. no 2. 2018.

²⁴ INCA. **Perguntas frequentes: para que servem as vacinas contra o HPV?**. Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/para-que-servem-vacinas-contr-o-hpv>>.

- 3 CAVENAGUI et al. **Determinação da prevalência de HPV em amostras de mucosa oral/orofaríngea em um distrito rural de São Paulo.** São Paulo. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. Set. 2013.
- 4 MONTENEGRO, L. A. S.; VELOSO, H. H. P.; CUNHA, P. A. S. M. A. **Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do cancer oral e da orofaringe.** Revista Odontol Bras Central. 2014. 217p.
- 5 CAMPANA I. G.; GOIATO M. C. **Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento.** Revista Odontológica de Araçatuba, v.34, nº1, 2013 Janeiro/Junho, p.20-26.
- 6 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); Ministério da Saúde. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro. 2019. 120p.
- 7 SEELEY, R.; STEPHENS, T. e Tate. **Anatomia & Fisiologia.** Loures, LusoCiências. 2003.
- 8 FREITAS, R. M.; RODRIGUES, A. M. X.; JÚNIOR, A. F. M.; OLIVEIRA, G. A. L. **Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do câncer bucal: uma revisão de literatura.** Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC). 2016. 13p.
- 9 SYRJANEN, S. M. **Humam Papillomavirus Infections in the Oral Cavity.** Papilomaviruses and Human Disease. 1987. 104-137p.
- 10 MARTEL, C.; PLUMMER, M. VIGNANT, J.; FRANCESCHI, S. **Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, contry and HPV type.** International Journal of Cancer. Ago. 2017. 664-670p.
- 11 HA, P. K.; CALIFANO, J. A. **The Role of Human Papillomavirus in Oral Carcinogenesis.** Sage Journals. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. Jul.2004.
- 12 ABBASI, S. A.; BAIG, R. M.; SHAH, A.; AHMAD, M. N. **The Role of Human Papillomavirus in Head & Neck Squamous Cell Carcinoma.** Gomal Jornal of medical Sciences. Jun. 2017. Vol. 15. No. 2.
- 13 SYRHANEN, S. **The Role of human Papillomavirus infection in head and neck cancers.** Annals of Oncology, Educational Sessions Advances in Head and Neck Cancer. Vol. 21. Out. 2010.
- 14 SYRJANEN, K.; LAMBERG, S. **Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis** Int J Oral Surg. 1983.
- 15 MORO, J. S; MARONEZE, M. C; ARDENGHI, T. M.; BARIN, L. M.; DANESI, C. C. **Câncer de Boca e Orofatinge: epidemiologia e análise da sobrevida.** Einstein. São Paulo. 2018.
- 16 PYTYNIA, K. B.; DAHLSTROM, K. R.; STURGIS, E. M. **Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer.** Oral Oncol. Mai. 2014. 380-386p.

- 17 BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Câncer no Brasil – Dados dos Registros de Base Populacional**. Rio de Janeiro, RJ, 2010.
- 18 SMITH, E. M. RITCHIE, J. M.; SUMMERSGILL, K. F.; KLUSSMANN, J. P.; LEE, J. H.; WANG, D.; HAUGEN, T. H.; TUREK, L.P. **Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers**. Int J Cancer. Fev. 2004.
- 19 LAURA, Q. M.; CHOW, M. D. **Head and Neck Cancer**. The New England Journal of Medicine. Jan. 2020.
- 20 BERMAN, T. A.; SCHILLER, J. T. **Human papillomavirus in cervical câncer and oropharyngeal câncer: one cause, two diseases**. American Cancer Society. ACS Journals. Mar. 2017.
- 21 DUARTE, S. M. S.; FARIA, F. V.; MARTINS, M. O. **Métodos diagnósticos para a caracterização de candidíase e papilomavírus humano**. Brazilian Journal of Development. Out. 2019.
- 22 KREIMER, A. R., et al. (2005). **Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review**. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 14, pp. 467-75.
- 23 EIDT, A. S.; NUNES, B.; STEFFEN, L.; STEFFEN, N. **Neoplasia de Orofaringe e sua relação com o HPV**. Acta Medica. Vol.39. no 2. 2018.
- 24 INCA. **Perguntas frequentes: para que servem as vacinas contra o HPV?**. Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/para-que-servem-vacinas-contr-o-hpv>>.