



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO

Matheus Barbosa Sousa

**Efeito da idade, do período e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de
orofaringe nas unidades federativas brasileiras entre 1999 e 2023**

Lagarto
2026

Matheus Barbosa Sousa

Efeito da idade, do período e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de orofaringe nas unidades federativas brasileiras entre 1999 e 2023

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina, da Universidade Federal de Sergipe, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício dos Santos Menezes

Lagarto

2026

Matheus Barbosa Sousa

Efeito da idade, do período e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de orofaringe nas unidades federativas brasileiras entre 1999 e 2023

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina, da Universidade Federal de Sergipe, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Aprovado em: 10/02/2026

BANCA EXAMINADORA

Orientador/Presidente: Prof. Dr. Fabrício dos Santos Menezes
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Dra. Tamires Cardoso Lima de Carvalho
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Esp. João Paulo Andrade Fonseca
Universidade Federal de Sergipe/ HUL EBSERH

PARECER

AGRADECIMENTOS

“Que poderei retribuir ao Senhor Deus por tudo aquilo que Ele fez em meu favor?” (Sl. 115)

É com profunda gratidão a Deus que concluo esta etapa. Sem Tua mão sobre mim e sem Tua presença em minha vida, nada faria sentido. Verdadeiramente digo: “Senhor, meu Deus, obrigado, Senhor! Porque tudo é Teu!”

À minha mãe, Rosana: sua resistência e sua força me inspiram! Quando tudo parece desmoronar em nossas vidas, sempre encontro colo e conforto. Sua determinação nunca deixou nos faltar nada, mas agradeço principalmente a educação e os valores que recebi, são de valor imensurável. Se cheguei até aqui, não foi por acaso, é fruto de sua abdicção e dedicação. A meu pai, Robson (*in memoriam*): sempre recordo o quanto sonhávamos com este momento. Tenho o senhor sempre em meus pensamentos, grato pelos valores que moldaram meu caráter, grato por todo amor que recebi. Meus pais: esta conquista é toda dedicada aos senhores. Querida irmã, Carol, companheira em todos os momentos da vida e também na medicina. Obrigado por sua presença em minha vida e por tornar os dias mais leves e mais felizes. Clara, meu amor: Sou muitíssimo grato a Deus por te ter sempre ao meu lado, por dividir a vida e ser meu refúgio. Obrigado por ser luz nos meus dias. Aos meus tios, tias, madrinhas, primos e avós: tenho muito orgulho de minhas origens, os senhores são alicerce da minha caminhada e devo-lhes muito pelo apoio incondicional. Aos amigos, jamais esquecerei de nossas histórias, das risadas e dos momentos que estivemos juntos. Espero tê-los sempre por perto.

Agradecimento especial ao meu orientador, Prof. Fabrício Menezes. Sempre nos inspiramos em pessoas grandiosas quando sonhamos e trilhamos nosso futuro. Saiba que és inspiração para mim pois o tenho como modelo de profissionalismo, responsabilidade e docência, por tudo isso, sou extremamente grato. Reconheço o quanto evolui nesses últimos três anos graças ao senhor, e devo todo o conhecimento científico que adquiri, fruto de dedicação sua e de muito incentivo. Também expresso minha gratidão às professoras Maria do Rosário Latorre e Gleice Margarete Conceição, da Faculdade de Saúde Pública da USP, pela significativa contribuição na análise estatística. Agradeço também à COPES e ao Programa de Iniciação Científica Voluntária, primeiramente pela oportunidade de iniciar esta pesquisa, dando início a um rico percurso de aprendizado, mas também pela menção honrosa recebida por este projeto de trabalho no 33º Encontro de Iniciação Científica; foi um incentivo crucial.

Por fim agradeço a Universidade Federal de Sergipe. Mais que uma instituição de ensino, foi uma casa e solo fértil onde pude amadurecer e crescer. Honra-me ter feito parte dessa história.

“Em tudo amar e Servir”
- Santo Inácio de Loyola

RESUMO

SOUSA, B. M. Efeito da idade, do período e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de orofaringe nas unidades federativas brasileiras entre 1999 e 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) - Universidade Federal de Sergipe, Lagarto-SE, 2026.

O Câncer de Orofaringe (CO) tem evidenciado uma transição epidemiológica global nas últimas décadas, ocorrendo com maior frequência em pessoas jovens e que não foram expostas ao tabagismo ou ao etilismo, fatores de risco clássicos. Este fenômeno, em alguns países comparado a uma epidemia, possui como principal responsável a infecção pelo Papilomavírus Humano, associado a mudanças no comportamento sexual. A análise do efeito Idade-Período-Coorte permite identificar variações na epidemiologia dessa neoplasia, possibilitando uma investigação da ocorrência deste efeito na mortalidade por CO. Assim, objetivo desse estudo foi analisar o efeito Idade-Período-Coorte na mortalidade por CO nas vinte e sete Unidades Federativas do Brasil no período de 1999 a 2023, apontando possíveis determinantes para os efeitos observados, além de compará-los entre as UF. Trata-se de um estudo observacional ecológico, já que foram utilizados agregados populacionais como unidades de análise. Dessa forma, os registros populacionais e dos óbitos, obtidos por meio do Sistema de Informações sobre Mortalidade e pelo IBGE, foram agrupados em segmentos de 5 anos, aplicando-se modelo de regressão com distribuição de Poisson e calculando-se o risco relativo para cada coorte. Na análise dos dados do efeito Idade-Período-Coorte foi utilizada a estatística Deviance e a abordagem proposta por Carstensen. Foram registrados 77.293 óbitos no período entre 1999 e 2023, sendo 84% no sexo masculino. Os resultados revelaram uma heterogeneidade entre as regiões brasileiras. Observou-se aumento do risco de óbito por CO em coortes jovens do Norte e Nordeste, representado pelo Amazonas na coorte de 1989-1993 (RR= 5,40; IC95%: 1,02 – 28,55) e pelo Maranhão na coorte de 2004-2008 (RR= 13,38; IC95%: 1,17 – 152,40). Além disso, foi registrada redução do risco de óbito nas coortes mais recentes na região Sul, especificamente no Paraná na coorte de 1999-2003 (RR= 0,20; IC95%: 0,06 – 0,69), Santa Catarina para os nascidos entre 1994-1998 (RR= 0,18; IC95%: 0,06 – 0,53) e Rio Grande do Sul na coorte nascida entre 1994-1998 (RR= 0,22; IC95%: 0,10 – 0,49); e na região Sudeste, com destaque para São Paulo para os nascidos entre 2004-2008 (RR= 0,33; IC95%: 0,11 – 0,97) e Rio de Janeiro na coorte de 1999-2003 (RR= 0,35; IC95%: 0,14 – 0,91), além dos estados de Rondônia e Mato Grosso. Assim, o Brasil apresenta epidemiologia heterogênea na mortalidade por CO, evidenciando no Sul e Sudeste o sucesso de políticas de controle do tabaco, enquanto no Norte e Nordeste o HPV figura como possível causador do aumento do risco em coortes mais atuais. Evidencia-se, portanto, a necessidade de ampliação da cobertura vacinal contra o HPV e de políticas públicas voltadas ao diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Neoplasias Orofaringeas. Mortalidade. Efeito idade. Efeito período. Efeito de Coortes.

ABSTRACT

SOUSA, B. M. Effect of age, period, and birth cohort on oropharyngeal cancer mortality in Brazilian federative units between 1999 and 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) - Universidade Federal de Sergipe, Lagarto-SE, 2026.

Oropharyngeal Cancer (OC) has demonstrated a global epidemiological transition in recent decades, occurring more frequently in young individuals non-exposed to tobacco or alcohol, the classic risk factors. This phenomenon, compared to an epidemic in some countries, is primarily driven by Human Papillomavirus (HPV) infection, associated with changes in sexual behavior. Age-Period-Cohort (APC) analysis identifies variations in the epidemiology of this neoplasm, enabling an investigation of this effect on OC mortality across Brazil's Federative Units (FU). This study aimed to analyze the APC effect on OC mortality in the 27 Brazilian FU from 1999 to 2023, identifying potential determinants for the observed effects and comparing them among the FU. This was an observational ecological study, since population aggregates were used as units of analysis. Thus, Population and death records, obtained from the Mortality Information System (SIM) and IBGE, were grouped into 5-year intervals. A Poisson regression model was applied, calculating the relative risk (RR) for each cohort. Data analysis utilized Deviance statistics and the approach proposed by Carstensen. A total of 77,293 deaths were identified, 84% of which were male. Results demonstrated regional heterogeneity. An increased risk of death from OC was observed in young cohorts in the North and Northeast, represented by Amazonas in the 1989-1993 cohort (RR= 5.40; 95%CI: 1.02 – 28.55) and Maranhão in the 2004-2008 cohort (RR= 13.38; 95%CI: 1.17 – 152.40). Furthermore, a reduction in mortality risk was recorded in more recent cohorts in the South, specifically in Paraná in the 1999-2003 cohort (RR= 0.20; 95%CI: 0.06 – 0.69), Santa Catarina in the 1994-1998 cohort (RR= 0.18; 95%CI: 0.06 – 0.53), and Rio Grande do Sul in the 1994-1998 cohort (RR= 0.22; 95%CI: 0.10 – 0.49); and in the Southeast, notably São Paulo in the 2004-2008 cohort (RR= 0.33; 95%CI: 0.11 – 0.97) and Rio de Janeiro in the 1999-2003 cohort (RR= 0.35; 95%CI: 0.14 – 0.91), in addition to Rondônia and Mato Grosso. Thus, Brazil presents heterogeneous OC mortality epidemiology; the South and Southeast reflect the success of tobacco control policies, while in the North and Northeast, HPV emerges as a potential cause of increased risk in current cohorts. Therefore, the need for expanded HPV vaccination coverage and public policies focused on early diagnosis is evident.

Keywords: Oropharyngeal Neoplasms. Mortality. Age Effect. Period Effect. Cohort Effect.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1– COMPARAÇÃO DA INCIDÊNCIA AJUSTADA PARA A IDADE ENTRE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM MULHERES E CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS NA OROFARINGE DE HOMENS. ESTADOS UNIDOS, 1999-2015.....	18
FIGURA 2– MORTALIDADE POR CÂNCER DE OROFARINGE NO BRASIL ENTRE 1999-2023 DE ACORDO COM: A) IDADE E PERÍODO; B) IDADE E COORTE DE NASCIMENTO; C) PERÍODO E IDADE; D) COORTE DE NASCIMENTO E IDADE.....	33
FIGURA 3– TAXA DE MORTALIDADE POR CO PARA AS FAIXAS ETÁRIAS ENTRE 15 E 80+ ANOS. BRASIL, 1999-2023.	34
FIGURA 4– RISCO DE ÓBITO POR CO NOS PERÍODOS ENTRE 1999-2023. BRASIL, 1999-2023.....	35
FIGURA 5– RISCO DE ÓBITO POR CO PARA AS COORTES NASCIDAS ENTRE 1919-2008. BRASIL, 1999-2023.....	35
FIGURA 6– TAXA DE MORTALIDADE POR CO PARA AS FAIXAS ETÁRIAS ENTRE 15 E 80+ ANOS. REGIÃO SUDESTE, 1999-2023.	37
FIGURA 7– RISCO DE ÓBITO POR CO NOS PERÍODOS ENTRE 1999-2023. REGIÃO SUDESTE, 1999-2023.	38
FIGURA 8– RISCO DE ÓBITO POR CO PARA AS COORTES NASCIDAS ENTRE 1919-2008. REGIÃO SUDESTE, 1999-2023.....	39
FIGURA 9– TAXA DE MORTALIDADE POR CO PARA AS FAIXAS ETÁRIAS ENTRE 15 E 80+ ANOS. REGIÃO SUL, 1999-2023.	42
FIGURA 10– RISCO DE ÓBITO POR CO NOS PERÍODOS ENTRE 1999-2023. REGIÃO SUL, 1999-2023.	43
FIGURA 11 - RISCO DE ÓBITO POR CO PARA AS COORTES NASCIDAS ENTRE 1919-2008. REGIÃO SUL, 1999-2023.....	44
FIGURA 12– TAXA DE MORTALIDADE POR CO PARA AS FAIXAS ETÁRIAS ENTRE 15 E 80+ ANOS. REGIÃO CENTRO-OESTE, 1999-2023.....	46
FIGURA 13– RISCO DE ÓBITO POR CO NOS PERÍODOS ENTRE 1999-2023. REGIÃO CENTRO-OESTE, 1999-2023.....	47
FIGURA 14– RISCO DE ÓBITO POR CO PARA AS COORTES NASCIDAS ENTRE 1919-2008. REGIÃO CENTRO-OESTE, 1999-2023.....	48
FIGURA 15– TAXA DE MORTALIDADE POR CO PARA AS FAIXAS ETÁRIAS ENTRE 15 E 80+ ANOS. UFS DA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL, 1999-2023.	51
FIGURA 16– RISCO DE ÓBITO POR CO NOS PERÍODOS ENTRE 1999-2023. REGIÃO NORDESTE, 1999-2023.....	54

FIGURA 17– RISCO DE ÓBITO POR CO PARA AS COORTES NASCIDAS ENTRE 1919-2008. REGIÃO NORDESTE, 1999-2023.	55
FIGURA 18– TAXA DE MORTALIDADE POR CO PARA AS FAIXAS ETÁRIAS ENTRE 30 E 80+ ANOS. REGIÃO NORTE, 1999-2023.....	60
FIGURA 19– RISCO DE ÓBITO POR CO NOS PERÍODOS ENTRE 1999-2023. REGIÃO NORTE, 1999-2023.	62
FIGURA 20– RISCO DE ÓBITO POR CO PARA AS COORTES NASCIDAS ENTRE 1919-1993. REGIÃO NORTE, 1999-2023.	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – SUBMODELOS DOS EFEITOS IDADE-PERÍODO-COORTE.....	30
TABELA 2– NÚMERO DE ÓBITOS POR CÂNCER DE OROFARINGE E TAXA DE MORTALIDADE DE ACORDO COM UNIDADE DA FEDERAÇÃO (1999 -2023).	32
TABELA 3– NÚMERO DE ÓBITOS POR SÍTIO DE NEOPLASIA. BRASIL, 1999-2023.	33
TABELA 4– EFEITO DA IDADE, DO PERÍODO E DA COORTE DE NASCIMENTO. BRASIL, 1999-2023.	34
TABELA 5– EFEITO DA IDADE, DO PERÍODO E DA COORTE NAS UNIDADES FEDERATIVAS DA REGIÃO SUDESTE DO BRASIL (1999-2023).	36
TABELA 6– EFEITO DA IDADE, DO PERÍODO E DA COORTE NAS UNIDADES FEDERATIVAS DA REGIÃO SUL DO BRASIL (1999-2023).	41
TABELA 7– EFEITO DA IDADE, DO PERÍODO E DA COORTE NAS UNIDADES FEDERATIVAS DA REGIÃO CENTRO-OESTE DO BRASIL (1999-2023).....	45
TABELA 8– EFEITO DA IDADE, DO PERÍODO E DA COORTE NAS UNIDADES FEDERATIVAS DA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL (1999-2023).	50
TABELA 9– EFEITO DA IDADE, DO PERÍODO E DA COORTE NAS UNIDADES FEDERATIVAS DA REGIÃO NORTE DO BRASIL (1999-2023).....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AJCC** – American Joint Committee on Cancer (Comitê Conjunto Americano sobre o Câncer)
- CCP** – Câncer de Cabeça e Pescoço
- CCE** – Carcinoma de Células Escamosas
- CID-10** – Classificação Internacional de Doenças (10ª edição)
- CO** – Câncer de Orofaringe
- DataSUS** – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
- DNA** – Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico)
- HPV** – Human Papillomavirus (Papilomavírus Humano)
- IARC** – International Agency for Research on Cancer (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)
- IBGE** – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IHPRC** – International Human Papillomavirus Reference Center (Centro Internacional de Referência para Papilomavírus Humano)
- INCA** – Instituto Nacional de Câncer
- MS** – Ministério da Saúde
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PCR** – Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
- PNI** – Programa Nacional de Imunização
- pRb** – Proteína do Retinoblastoma
- RNA** – Ribonucleic Acid (Ácido Ribonucleico)
- RNAi** – RNA interference (RNA de interferência)
- RR** – Risco Relativo
- SGEP** – Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa
- SIM** – Sistema de Informações sobre Mortalidade
- SUS** – Sistema Único de Saúde
- TM** – Taxa de Mortalidade
- TNM** – Tumor, Node, Metastasis Classification of Malignant Tumours (Tumor, Nódulo, Metástase – Classificação de Tumores Malignos)
- UF** – Unidade da Federação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	JUSTIFICATIVA.....	15
3	OBJETIVOS.....	16
3.1	GERAL.....	16
3.2	ESPECÍFICOS.....	16
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
4.1	EPIDEMIOLOGIA.....	17
4.2	CÂNCER DE OROFARINGE	20
4.3	FISIOPATOLOGIA	20
4.4	QUADRO CLÍNICO.....	22
4.5	DIAGNÓSTICO.....	23
4.6	TRATAMENTO	24
4.7	PAPEL DA VACINAÇÃO.....	25
5	METODOLOGIA.....	27
5.1	COLETA DE DADOS.....	27
5.1.1	Dados populacionais.....	27
5.1.2	Dados dos óbitos.....	27
5.2	ESTATÍSTICA.....	28
5.2.1	Análise dos gráficos de Carstensen	29
5.2.2	Análise estatística	29
5.2.3	Diagrama de Lexis.....	30
6	RESULTADOS.....	32
6.1	BRASIL	33
6.2	REGIÃO SUDESTE.....	36
6.3	REGIÃO SUL.....	41
6.4	REGIÃO CENTRO-OESTE	45
6.5	REGIÃO NORDESTE	50
6.6	REGIÃO NORTE.....	58
7	DISCUSSÃO	65
8	CONCLUSÃO.....	70
	REFERÊNCIAS	71

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o Globocan 2024 (*Global Cancer Observatory*), base de dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), em 2022 foram registrados 946.456 novos casos de cânceres de cabeça e pescoço, conferindo a este grupo a posição de 6º câncer mais incidente. Além disso, nesse mesmo período foram registrados para os cânceres de cabeça e pescoço (CCP) 482.001 óbitos, posicionando este grupo como a 6ª maior mortalidade (Bray *et al.*, 2024). Esse é um grupo heterogêneo, que inclui neoplasias presentes em cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, parótidas e glândulas salivares. No Brasil, os CCP correspondem ao 6º câncer mais incidente, com 29.669 casos em 2022, e representam a 6ª maior mortalidade, com 15.393 óbitos registrados no mesmo período (Bray *et al.*, 2024).

Os CCP, na maioria dos casos, são carcinomas de células escamosas (Warnakulasuriya, 2009) e podem ser explicados por fatores de riscos tradicionais, a saber: etilismo e uso de tabaco, explicando a ocorrência de 72% dos cânceres de orofaringe (CO) e 69% dos cânceres de boca (Chaturvedi *et al.*, 2008; Hashibe *et al.*, 2009).

Nota-se, no entanto, que em certos países esses fatores de risco, considerados habituais, não conseguem explicar o aumento substancial na incidência em populações que não foram expostas ao tabaco ou ao álcool e, sobretudo, tendem a compor um grupo populacional mais jovem (Hashibe *et al.*, 2009).

Essa transição epidemiológica, descrita por alguns autores como de caráter epidêmico, está fortemente associada à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) e ao seu potencial carcinogênico (Chaturvedi *et al.*, 2008). Dentre os CCP, o câncer de orofaringe é o mais associado a infecção pelo HPV, não obstante, o tabaco e o álcool permanecem como os principais fatores de risco também para o CO (Chaturvedi *et al.*, 2008). Essa relação pode explicar a ocorrência de novos casos sem os fatores de risco convencionais e justifica os novos fatores de risco: comportamento sexual de risco; número de parceiros na prática do sexo oral; idade precoce de início das práticas sexuais (Blomberg *et al.*, 2011; Marur *et al.*, 2010; Menezes *et al.*, 2021).

Os cânceres de orofaringe associados ao HPV tendem a ser diagnosticados em estágios mais avançados quando comparados com sua contraparte. Apesar disso, contraintuitivamente, são pacientes com melhor prognóstico e melhor resposta a quimioterapia ou radioterapia (Auluck *et al.*, 2016; Gatta *et al.*, 2015; McDonald *et al.*, 2014).

A análise do incremento nos números de CO atribuídos ao HPV, o melhor entendimento dos seus fatores de risco e a estipulação de novos fatores causais podem ser

conseguidos a partir da exploração do comportamento da mortalidade por esse câncer no decorrer do tempo. As variáveis temporais que estão envolvidas nessa investigação são, portanto: a idade do paciente quando ocorreu o óbito, o período em que faleceu e a coorte de nascimento que representa o período em que o paciente nasceu (Holford, 2005; Szklo; Nieto, 2019).

Primeiramente, o efeito da idade representa alterações na epidemiologia de uma doença que podem ser explicadas pela idade dos indivíduos, a exemplo de óbitos por violência que são mais comuns em sujeitos jovens, ou ainda, a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis mais frequentes em idosos. O efeito da coorte, por sua vez, fica evidente quando a alteração na ocorrência de uma doença decorre, não devido a sua idade, mas primordialmente pelos fatores pelos quais foi exposto durante sua vida, exemplo disso é o tabagismo, prática mais prevalente em coortes mais antigas e fator de exposição menos comum em sujeitos nascidos mais recentemente. Por fim, o efeito do período é identificado quando eventos em um dado momento no tempo geram interferência nos indicadores de uma doença, afetando igualmente todos os sujeitos a despeito de idade ou geração, exemplos desse efeito são períodos de epidemia ou ainda início da vigência de leis e políticas de saúde pública. A interpretação sistemática desses efeitos permite identificar padrões e gerar inferências quanto ao comportamento das doenças, eles, contudo, não podem ser separados completamente uns dos outros, visto que são variáveis temporais e podem facilmente serem calculadas possuindo dois dos três dados temporais. Ainda assim, é possível estimar a proporção de cada um deles no comportamento de determinada patologia (Holford, 2005; Szklo; Nieto, 2019).

Estudos prévios investigando os efeitos da Idade-Período-Coorte já demonstraram aumento do risco para morte por câncer de orofaringe em coortes mais recentes do Norte, Nordeste e Centro-Oeste, diferentemente do Sul e Sudeste que apresentaram menores riscos em coortes mais recentes. Esses resultados foram atribuídos a aumento dos casos de CO associados a infecções pelo HPV, mas também a disparidades socioeconômicas entre regiões, envolvendo, principalmente, o menor acesso a serviços de saúde, menor número de profissionais da saúde e dificuldades no rastreio e diagnóstico nesses estados (Abreu; Latorre; Curado, 2026; Perea; Antunes; Peres, 2021, p. 2; Segateli *et al.*, 2025).

Esta heterogeneidade está presente também na prevalência da infecção pelo HPV em amostras da cavidade oral, notando-se que o Nordeste possui a maior prevalência (37,56%), seguido pela região centro-oeste (6,15%) (Colpani *et al.*, 2020).

A América do Sul é considerada a região do planeta com maior prevalência de infecção pelo HPV na cavidade oral (Tam *et al.*, 2018). Além disso, na América Latina, o Brasil é o país

com as maiores incidências para o câncer de orofaringe (De Camargo Cancela *et al.*, 2010; Perdomo *et al.*, 2016). Entretanto, a prevalência de pacientes com CO HPV-positivo é bastante heterogênea entre os estudos realizados no Brasil, sendo, em geral, encontradas frequências baixas quando comparadas com o resto do mundo, variando entre 10,5% e 25,6% (Betiol *et al.*, 2016; López *et al.*, 2014; Petito *et al.*, 2017; Sichero *et al.*, 2024). Foram obtidas prevalências mais elevadas, de até 59,1%, em instituições voltadas para o sistema de saúde suplementar, que possivelmente atendem a perfis socioeconômicos e epidemiológicos distintos do restante do país (De Cicco *et al.*, 2020). Apesar disso, é inegável que, no Brasil, a prevalência da infecção pelo HPV nos CCP está aumentando, seguindo tendência global (De Cicco *et al.*, 2020).

Verifica-se, entretanto, que o Brasil, devido às suas dimensões continentais e às marcantes diferenças socioeconômico-culturais, não pode ser considerado homogêneo.

Nesse sentido, este estudo investiga a epidemiologia do câncer de orofaringe, como forma de explorar a ação da infecção pelo HPV em cânceres de cabeça e pescoço. Essa investigação foi realizada por meio da estimativa dos efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento sobre a mortalidade no câncer de orofaringe, abrangendo todas as unidades federativas do Brasil no período entre os anos de 1999 e 2023. Essa análise permitirá embasar medidas de saúde pública e ações preventivas que diminuam o impacto crescente dessa doença em território brasileiro, além de contribuir para o direcionamento de recursos e de maior atenção para estados com maior risco.

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, observa-se um maior risco para morte por CO em coortes de nascimento mais recentes nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, achado que pode justificar as diferenças regionais de assistência à saúde e demais discrepâncias socioeconômicas. Devido à prevalência heterogênea da infecção pelo HPV em amostras da cavidade oral e nas amostras de cânceres da orofaringe, bem como devido às dimensões continentais do país, pode-se inferir que as diferenças na epidemiologia desta doença ocorram não somente à nível regional, mas inclusive em nível interestadual.

A análise do efeito de coorte, particularmente, é fundamental para avaliar exposições ao longo da vida, não sendo explorado por análises de tendência temporais (Holford, 2005; Szklo; Nieto, 2019). Ainda não foram realizados estudos que tenham investigado os efeitos da idade, do período e da coorte a nível de cada unidade da federação. Urge a realização dessa investigação por diferentes razões: 1) a incidência de CO associados ao HPV está em ascensão também no Brasil (Menezes *et al.*, 2020); 2) os efeitos protetores garantidos pela imunização por meio das vacinas para o HPV só serão obtidos de forma plena por volta de 2060 (Zhang; Fakhry; D’Souza, 2021); 3) não são conhecidos quais estados possuem maior risco de óbito pelo CO nas coortes mais recentes, de forma a impossibilitar ajustes finos direcionados para ações de prevenção e diagnóstico precoce nas unidades da federação sob maior risco.

Além disso, este estudo também objetivou a criação de novo método de apresentação gráfica dos resultados dos efeitos da idade, do período e da coorte, de forma a comportar de forma mais clara e descritiva os dados de cada UF.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Analisar os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de orofaringe nas Unidades Federativas brasileiras entre 1999 e 2023.

3.2 ESPECÍFICOS

- 1) Comparar os efeitos da idade, período e coorte na mortalidade por câncer de orofaringe entre as vinte e sete Unidades Federativas brasileiras.
- 2) Identificar faixas etárias e coortes de nascimento associadas a maior risco de óbito.
- 3) Explorar possíveis determinantes epidemiológicos associados aos padrões observados.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 EPIDEMIOLOGIA

Cânceres de cabeça e pescoço, de forma agrupada, correspondem ao 6º câncer mais incidente a nível mundial, totalizando 946.456 novos casos e 482.001 óbitos anualmente (Bray *et al.*, 2024). O câncer de orofaringe compõe esse grupo heterogêneo e representa 106.316 novos casos em 2022 no mundo (Bray *et al.*, 2024).

A terminologia para os CCP que surgem na região de cavidade oral/orofaringe ainda não é amplamente convencionada, de forma que cada vez mais sejam considerados como neoplasias distintas, inclusive do ponto de vista etiológico e epidemiológico.

De acordo com o Globocan 2024, especificamente para o câncer de orofaringe, foram registrados, em 2022, 106.400 novos casos à nível mundial, enquanto contabilizou-se 52.305 óbitos no período. No Brasil, 5.648 casos novos e 3.495 óbitos foram computados neste mesmo período (Bray *et al.*, 2024).

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 15.100 casos de câncer de cavidade oral (nomenclatura distinta do padrão que, neste caso, envolveu lábio, cavidade oral, glândulas salivares e orofaringe) no período entre 2023 e 2025, sendo estipulado 10.900 registros em homens e 4.200 em mulheres (Instituto Nacional de Câncer, 2023). Esse dado chama atenção ao compará-lo, por exemplo, com o câncer de colo de útero, terceiro câncer mais prevalente em mulheres (não considerando cânceres de pele não melanoma), que, neste mesmo intervalo de três anos, possui projeção de 17 mil casos (Instituto Nacional de Câncer, 2023).

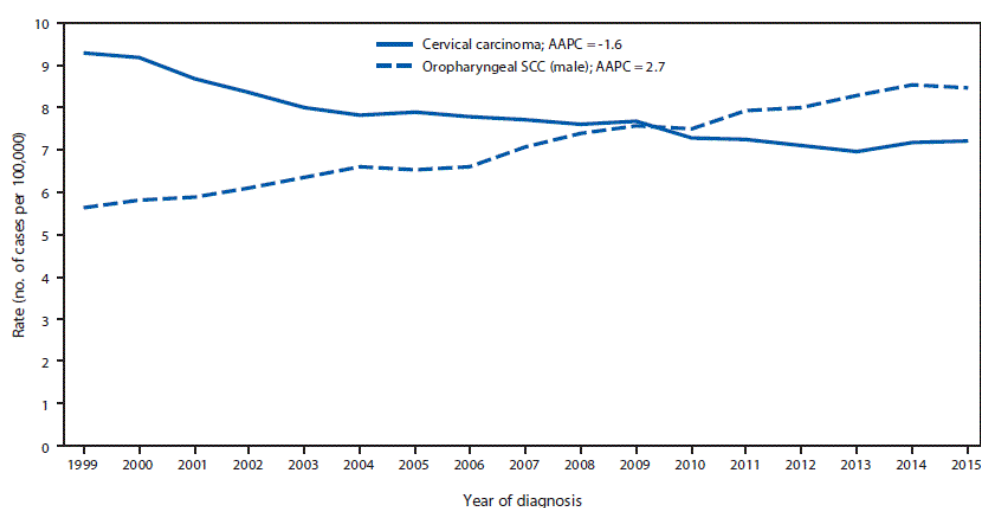
Em geral, os cânceres de cabeça e pescoço têm apresentado diminuição das suas incidências nas últimas décadas (Bosetti *et al.*, 2020), principalmente devido ao sucesso no controle do tabagismo em muitos países, inclusive no Brasil (Brasil, 2023; Portes *et al.*, 2018).

O câncer de orofaringe, por sua vez, não acompanha o mesmo ritmo desempenhado por outros CCP. Em muitas localidades, como França, Itália e Espanha, foi identificado, inicialmente, declínio na prevalência dos CO, movimento acompanhado da diminuição da prevalência de etilistas e de tabagistas. Esse comportamento inicial foi seguido por aumento na incidência desta neoplasia nas últimas décadas (Bosetti *et al.*, 2020).

Este aumento na incidência do CO corresponde a casos em que indivíduos muitas vezes sequer foram expostos aos fatores de risco convencionais dos CCP, apresentando, inclusive, idades mais jovens, sugerindo a presença de novos fatores predisponentes a transformação maligna (Chaturvedi *et al.*, 2008; Hashibe *et al.*, 2009).

O incremento na incidência dos CO pode ser comparado a uma epidemia e possui papel cada vez mais relevante na epidemiologia do câncer (Blomberg *et al.*, 2011; Dalianis, 2014; Näsman *et al.*, 2009; Sturgis; Ang, 2011). Exemplo disso são os Estados Unidos, país em que o CO corresponde ao câncer mais comum associado ao HPV, inclusive sendo mais incidente que os cânceres de colo de útero (Figura 1) (Van Dyne *et al.*, 2018).

Figura 1– Comparação da incidência ajustada para a idade entre câncer de colo de útero em mulheres e carcinoma de células escamosas na orofaringe de homens. Estados unidos, 1999-2015.



Fonte: Van Dyne *et al.*, 2018

O câncer de orofaringe é considerado, portanto, o mais associado à infecção pelo HPV dentre os CCP. Contudo, isso não significa que todos os casos recentes de CO são necessariamente causados pelo HPV, bem como não significa que os demais CCP, como hipofaringe e boca, não possuem relação alguma com o HPV. Os principais fatores de risco para o CO permanecem sendo o tabaco e o álcool, mas com participação crescente da infecção pelo HPV (Chi; Day; Neville, 2015).

Estima-se uma positividade para o HPV nos CO de 42%, à nível global (Fonsêca *et al.*, 2023), entretanto esse dado não é uniforme entre os países, havendo grande variabilidade entre regiões. São encontradas positivities mais altas em nações mais desenvolvidas, obtendo prevalências maiores que 40% na Europa e na América do Norte, marcadamente nos seguintes países: Finlândia (85%), Suécia (85%), Nova Zelândia (76%) e Estados Unidos (60%) (De Martel *et al.*, 2017; Fonsêca *et al.*, 2023). Ao mesmo tempo, em países em desenvolvimento na América Central, na América do Sul e na África, valores tão baixos quanto 15% também são

descritos, considerando tais regiões como de moderada incidência para CO associado ao HPV (Chaturvedi *et al.*, 2008; D'Souza *et al.*, 2007a; Fonsêca *et al.*, 2023). Apesar dessa heterogeneidade, entende-se o câncer de orofaringe como o protótipo e o protagonista dos cânceres de cabeça e pescoço associados à infecção pelo HPV, divergindo nitidamente dos cânceres de cavidade oral, que possuem uma prevalência de HPV em torno de 2 a 10% nas lesões (De Martel *et al.*, 2017; Fonsêca *et al.*, 2023).

Uma vez estabelecida essa relação causal, há muito tempo conhecida (Gillison, 2000), os novos fatores de risco para o CO tornam-se evidentes: sexo oral desprotegido, maior número de parceiros e início precoce da prática sexual, sendo ainda registrados o contato com parceiros do mesmo sexo (Heck *et al.*, 2010).

O perfil que representa estes novos casos de CO é composto, portanto, por homens (assim como os demais CCP), mas que não consomem tabaco ou álcool, com média de idade de 54 anos ao diagnóstico (contrastando com 58 anos nos casos em que o HPV não é positivo), atingindo, dessa forma, uma população economicamente ativa. Em geral, possuem número elevado de parceiros sexuais, especificamente com prática de sexo oral (Carpén *et al.*, 2018; Heck *et al.*, 2010). O perfil é composto ainda por sujeitos considerados mais saudáveis e de grupos econômicos mais privilegiados (Carpén *et al.*, 2018).

Felizmente, os CO causados pelo HPV estão associados a uma maior sobrevida, 80% de sobrevida global em até 5 anos após o diagnóstico, contrastando com 61,9% nos casos de CO não associados ao HPV, além de apresentarem uma melhor resposta ao tratamento radioterápico e quimioterápico. Por outro lado, estes sujeitos tendem a ser diagnosticados num estadiamento mais avançado, com maior ocorrência de metástases, bem como apresentam sobrevida mais suscetível a disparidades socioeconômicas (Abreu *et al.*, 2025; Menezes *et al.*, 2023).

Nesse sentido, o Brasil figura como o país com a maior taxa de mortalidade pelo CO na América Latina (Perdomo *et al.*, 2016), entretanto, junto com essa afirmação, certas características da epidemiologia da infecção pelo HPV devem ser levadas em conta. A prevalência da infecção pelo HPV identificado em amostras dos tumores de orofaringe não é homogeneamente distribuída nas regiões do país, isto é, para um mesmo sítio neoplásico, considerado fortemente associado às infecções pelo HPV, diferentes prevalências de infecção pelo HPV foram identificadas (De Cicco *et al.*, 2020). Assim, nota-se que, apesar de papel crescente, no Brasil, a maioria dos CO ainda é causado pelo uso de tabaco e consumo excessivo de álcool (Piña *et al.*, 2016).

4.2 CÂNCER DE OROFARINGE

A orofaringe consiste na região composta pelas seguintes estruturas anatômicas: Base da língua; tonsilas palatinas; arco palatoglosso; valécula; parede posterior da faringe e palato mole, de acordo com o 8º Manual de Estadiamento do Câncer do AJCC (Comitê Conjunto Americano sobre o Câncer) (Sullivan *et al.*, 2017). A sua separação da cavidade oral ocorre na junção do palato mole e do palato duro e, interiormente, na emergência das papilas circunvaladas na língua (Sullivan *et al.*, 2017).

Os cânceres mais comuns na orofaringe são carcinomas de células escamosas e, a maioria deles, acomete a base da língua, o palato mole e, principalmente, a região tonsilar (Sullivan *et al.*, 2017). Ainda não há consenso quanto ao motivo pelo qual a orofaringe é o local de preferência para o desenvolvimento de CCP relacionados ao HPV, todavia, os cânceres de boca são fracamente associados à infecção pelo HPV, apesar de relação anatômica tão íntima.

4.3 FISIOPATOLOGIA

O HPV é um vírus de DNA da família Papillomaviridae, com capacidade de infectar mucosas e pele de diversas regiões, em especial região oral e anogenital (Haddad, 2023; Palefsky, 2024). Até o momento existem 231 subtipos de HPV catalogados pelo IHPRC (Centro Internacional de Referência para Papilomavírus Humano) (Arroyo Mühr *et al.*, 2023), enquanto 13 desses subtipos possuem potencial oncológico, com destaque para os subtipos 16, 18, 51, 56, 66, 45, 39, 59, 31, 33, 35, 52 e 58, de acordo com a IARC (IARC, 2012). Os subtipos mais estudados são o HPV16 e HPV18, comprovadamente causadores de cânceres como colo de útero, vulva e pênis, enquanto outros subtipos são responsáveis por lesões condilomatosas na região anogenital e em cavidade oral (Haddad, 2023; Palefsky, 2024). Nos casos de CO, o HPV16 e HPV18 também assumem protagonismo, sendo o primeiro, responsável por aproximadamente 89% dos casos, seguido pelo HPV33, HPV58 e HPV18 (Fonsêca *et al.*, 2023).

Após instaurada a infecção, o vírus induz a maquinaria celular à leitura e à tradução do seu material genético. Na sua composição genética, destacam-se os genes que codificam as proteínas E1-E5, responsáveis pela replicação e transcrição do genoma; E6 e E7, associados a transformação tumoral; e as proteínas L1 e L2, que, por outro lado, são proteínas destinadas a formação do capsídeo (Dahlstrand *et al.*, 2008; Dalianis, 2014; Hausen, 2000; Palefsky, 2024; Shnitman Magal *et al.*, 1998).

A ação das oncoproteínas E6 e E7 se dá principalmente pela interação com a proteína p53, que é um regulador da replicação celular, agindo como um *checkpoint*, ao impedir que células danificadas progridam no ciclo celular, o que permite seu reparo ou as induz à morte programada. A proteína E6 é capaz de se ligar a p53, e, uma vez associados, a p53 deixa de cumprir seu papel regulador e é degradada, permitindo que o ciclo celular progrida, mesmo com a presença de mutações, ou seja, favorece que a célula afetada acumule cada vez mais mutações, sem receber o devido reparo ou ainda sem desencadear apoptose (Palefsky, 2024). A proteína E7, por sua vez, induz à apoptose células com a p53 selvagem (não mutada), enquanto impede a morte programada nas células contendo o p53 mutado. Além disso, devido a interação da E7 com a proteína do retinoblastoma (pRb), células que possuem a p53 selvagem e seriam impedidas de progredir no ciclo celular, após ação com complexo E7-pRb, contornam o *checkpoint* que seria imposto pela p53 e pela pRb, estimulando a produção de fatores de replicação celular e progredindo no ciclo (Dahlstrand *et al.*, 2008; Dalianis, 2014; Hausen, 2000; Palefsky, 2024; Shnitman Magal *et al.*, 1998).

Dessa forma, para que a célula infectada pelo HPV sofra uma transformação maligna, as oncoproteínas são fundamentais, mas não são causa suficiente (Haddad, 2023; Palefsky, 2024). Para a imortalização da célula são necessários danos prévios ao DNA, agindo de forma sinérgica com as oncoproteínas (Haddad, 2023; Palefsky, 2024). Outra alternativa para explicar o potencial carcinogênico sugere que esta transformação pode depender de outras cascatas de sinalização que bloqueiem a transcrição do oncogene, envolvendo, por exemplo, a presença de citocinas inflamatórias (Dahlstrand *et al.*, 2008; Dalianis, 2014; Hausen, 2000; Palefsky, 2024; Shnitman Magal *et al.*, 1998).

Nos casos em que o HPV não está envolvido na carcinogênese, habitualmente são encontradas mutações nas vias p53, além de frequente perda de alelos, enquanto nos cânceres associados ao HPV, alterações na via p53 são infrequentes, sendo encontrados geralmente na sua forma selvagem, bem como ocorre pouca perda alélica (Smeets *et al.*, 2006).

Apesar de entendimento cada vez mais sólido sobre como o HPV desempenha seu potencial carcinogênico, pouco se sabe sobre a razão pela qual, dentre os CCP, a orofaringe é o local preferível de desenvolvimento das neoplasias associadas ao HPV. Supõe-se que, devido à existência da zona de transição entre epitélio escamoso estratificado e escamoso colunar, microtraumas gerem exposição da lâmina basal do epitélio e permitam acesso do vírus, processo semelhante ao que acontece no colo uterino (Chi; Day; Neville, 2015).

Cogita-se, ainda, que essa associação ocorra devido à existência de criptas nas tonsilas palatinas e linguais, servindo como reservatórios para a infecção pelo HPV. Estas criptas

poderiam funcionar como lugares privilegiados do ponto de vista imunológico, concedendo situação favorável para a infecção persistente pelo HPV e evasão da vigilância infecciosa do organismo (Chi; Day; Neville, 2015).

A infecção pelo HPV é, portanto, comprovado agente etiológico para CCP, mas ainda sem consenso quanto a razão pela preferência de sítios na orofaringe.

No Brasil, a prevalência da infecção oral pelo HPV é relativamente baixa, em torno de 6,2%, sendo reduzida a 1,4% quando se trata do HPV16, subtipo mais associado com o CO, porcentagem próxima dos valores obtidos à nível global (De Matos; Miranda; Cernea, 2015). Ao se analisar a porcentagem de pacientes com carcinoma de células escamosas (CCE) em cavidade oral e orofaringe com infecção pelo HPV, atinge-se a marca de 27,4% dos pacientes, sendo 8% desses identificados com infecção pelo HPV16 (De Matos; Miranda; Cernea, 2015).

4.4 QUADRO CLÍNICO

De forma geral, tumores de cabeça e pescoço apresentam os seguintes sintomas: otalgia; linfonomegalia cervical de consistência firme e aderida; rouquidão e alterações na fonação; congestão nasal ou epistaxe; disfagia e odinofagia; hemoptise; aumento no volume das tonsilas e perda de peso. Tais sintomas surgem a partir do momento em que tumores ultrapassam a barreira dos 2cm, ponto de corte em que a maioria já iniciou processo metastático para linfonodos regionais, e tamanho no qual essas lesões tendem a ulcerar, a tornarem-se infectadas, a causarem dor e a interferirem com estruturas adjacentes (Haddad, 2023).

Contudo, o CO associado ao HPV difere-se devido ao fato de que, normalmente, ao diagnóstico, os pacientes são identificados queixando-se unicamente de massas cervicais assintomáticas, sem outras alterações. Na sua maioria, os pacientes são diagnosticados com tumores primários em estágio inicial, entretanto, tende a ser encontrado envolvimento linfonodal mais extenso quando comparado com os CO não associados ao HPV (Chi; Day; Neville, 2015; Haddad, 2023; McIlwain *et al.*, 2014; Poon; Stenson, 2024).

Dessa forma, o câncer de orofaringe se apresenta, normalmente, com a presença de massas ulceradas e áreas de hiperemia irregular na mucosa orofaríngea, lesões dificilmente percebidas no exame clínico superficial. As principais queixas dos pacientes que apresentam essa condição são: presença de massa cervical (associado ao acometimento de linfonodos cervicais, possivelmente doença metastática), faringotonsilite e disfagia (Chi; Day; Neville, 2015; Haddad, 2023; McIlwain *et al.*, 2014; Poon; Stenson, 2024).

4.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de cânceres de cabeça em pacientes que apresentem quadro clínico sugestivo envolve, inicialmente, exame físico da cavidade oral, por meio de exame visual direto, ou, idealmente, por meio de laringoscopia flexível. Nesta etapa ainda avalia-se a drenagem linfonodal, que pode já ao diagnóstico indicar a presença de metástases regionais, sintoma inicial mais comum apresentado pelo portador de câncer de orofaringe associado ao HPV (Chi; Day; Neville, 2015; Deschler *et al.*, 2014; Haddad, 2023; McIlwain *et al.*, 2014; Poon; Stenson, 2024).

Em seguida, parte-se para a realização de exames de imagem, como tomografia computadorizada de pescoço e tórax com contraste, ressonância magnética do pescoço com contraste ou Tomografia com emissão de pósitrons, esse último ideal para avaliar a presença de metástase à distância e naqueles pacientes com maior grau de suspeição para etiologia maligna (Deschler *et al.*, 2014; Poon; Stenson, 2024).

Em seguida, após localização de alterações sugestivas de malignidade nos exames iniciais, opta-se pela biópsia - fundamental para o diagnóstico etiológico preciso - inicialmente realizada por meio de aspiração por agulha fina, seja no sítio primário ou ainda num sítio de metástase linfonodal (Deschler *et al.*, 2014; Poon; Stenson, 2024). Caso inconclusiva, a biópsia excisional passa a ser uma opção considerada, apesar de mais invasiva (Deschler *et al.*, 2014; Poon; Stenson, 2024).

A amostra da biópsia na análise histológica revela, na maioria das vezes, um carcinoma de células escamosas, mas outros tipos histológicos também podem ser encontrados (Poon; Stenson, 2024). O status da infecção pelo HPV tem ganhado cada vez mais importância para o tratamento e prognóstico desses pacientes, sendo determinado pela hibridização *in situ* (que almeja detectar sequências específicas de DNA no tecido por meio da hibridização com sequências complementares marcadas) ou pela reação em cadeia de polimerase (PCR), que identifica o genoma viral. Como método alternativo, tem sido utilizada a imunohistoquímica por meio do marcador p16 (peptídeo superexpresso nos cânceres associados ao HPV, relacionado ao funcionamento da pRB- Proteína do Retinoblastoma), que apresenta alto grau de sensibilidade e é o método de rotina para determinar o status do HPV (Lewis *et al.*, 2018; Oguejiofor *et al.*, 2013; Poon; Stenson, 2024).

Deve-se salientar que, apesar de identificar com alto grau de confiabilidade a presença de infecção pelo HPV por meio de seu DNA, muitas pesquisas recentes não têm por objetivo identificar marcadores do HPV que estão associados com a carcinogênese, isto é, as proteínas

E6, E6, seus RNA mensageiros ou ainda a proteína p16. Essa característica impossibilita, em muitos casos, discernir se o paciente é apenas um carreador da infecção ou se o HPV desenvolveu seu papel carcinogênico naquele sítio em estudo (Dahlstrand *et al.*, 2008; Ndiaye *et al.*, 2014).

4.6 TRATAMENTO

O tratamento dos CCP, de forma geral, envolve uma visão multidisciplinar que abrange diversas especialidades e possibilita opções terapêuticas como manejo cirúrgico, radioterápico e quimioterápico. Para os cânceres de orofaringe, essas opções de tratamento estão intimamente filiadas ao estadiamento da doença, de acordo com o sistema TNM (Classificação de Tumores Malignos de acordo com os seguintes parâmetros: Tumor, Nódulo, Metástase) (Miles *et al.*, 2024).

Para pacientes em estágios iniciais, sem acometimento linfonodal, a estratégia de escolha é a ressecção cirúrgica da lesão, entretanto, normalmente esta não é a situação habitual do paciente com CO associado ao HPV, haja vista que os diagnósticos são realizados em estágios mais tardios. Os pacientes mais apropriados para esta modalidade de tratamento são, especialmente, aqueles cujo tumor possa ser removido com margens livres, em especial nas regiões tonsilares, poupando o palato mole. Com o avanço de técnicas de cirurgia transoral, cada vez menos prejuízo funcional é gerado, principalmente ao comparar com técnicas abertas, com acesso mandibular ou cervical, consideradas mais invasivas (Chi; Day; Neville, 2015; Miles *et al.*, 2024; Olthof *et al.*, 2012; Yete; D'Souza; Saranath, 2018).

Nos casos em que, devido a um risco cirúrgico elevado, seja optado por manejo terapêutico alternativo, tem-se a radioterapia isolada. Apesar de serem opções que podem ser ofertadas de forma isoladamente, em geral, a maioria dos pacientes tratados cirurgicamente necessita de radioterapia ou quimioterapia neoadjuvante (Chi; Day; Neville, 2015; Miles *et al.*, 2024; Olthof *et al.*, 2012; Yete; D'Souza; Saranath, 2018).

Após disseminação linfonodal, ainda que em estágios iniciais, o arsenal terapêutico já se torna mais estreito, idealmente composto pela Radioterapia isolada, especialmente em pacientes sem história de tabagismo, ou pela Quimioterapia isolada, preferível em pacientes com histórico de tabagismo e naqueles com maior grau de suspeição para doença avançada. Dessa forma, a cirurgia para erradicação do tumor primário fica reservada para segundo plano (Chi; Day; Neville, 2015; Miles *et al.*, 2024; Olthof *et al.*, 2012; Yete; D'Souza; Saranath, 2018).

Na doença localmente avançada, isto é, com nodulação medindo mais que 3cm, a opção de escolha é a quimioterapia isolada à despeito da combinação entre cirurgia-radioterapia-quimioterapia, obtendo-se resultados satisfatórios mesmo isoladamente (Miles *et al.*, 2024).

Em estágios iniciais do câncer de orofaringe (I e II), a sobrevivência em 5 anos de doença é de 60-70%, enquanto tumores maiores (estágios III e IV) possuem sobrevivência média em 5 anos de apenas 10-25% (Menezes *et al.*, 2023).

Estudos estão sendo realizados a fim de esclarecer quais os melhores meios de tratar o CO associado ao HPV, no sentido de erradicação tumoral e menor prejuízo para os pacientes. Esta distinção é fomentada pelas diferenças clínicas e no prognóstico do CO associado ao HPV e do CO não associado ao HPV. Pacientes com CO associados ao HPV possuem melhor prognóstico quando comparados com outros CCP não associados ao HPV (Chi; Day; Neville, 2015), em média a taxa de sobrevivência em 5 anos é de 40-60%. Isto se deve, provavelmente, devido ao fato de que nos casos em que o HPV está envolvido, menores taxas de mutação são observadas, em especial na P53, já que a presença da p53 selvagem é fundamental para a fuga do *checkpoint* e perpetuação do estímulo carcinogênico pelo HPV (Olthof *et al.*, 2012; Ragin; Taioli, 2007). Assim, os cânceres associados ao HPV, por terem menores taxas de mutação, tornam-se mais suscetíveis à apoptose induzida pela radiação ou quimioterapia (Olthof *et al.*, 2012; Ragin; Taioli, 2007).

Contudo, atualmente, essa discussão ainda não delimita protocolos de tratamento tão distintos dos já existentes para os demais cânceres de cabeça e pescoço.

4.7 PAPEL DA VACINAÇÃO

Apesar de existirem estudos sobre novos métodos de tratamento do câncer de orofaringe associado ao HPV, a saber: terapias imunomoduladoras; fatores antivirais; ou ainda uso de RNAi (RNA de interferência), o meio mais promissor para sanar a epidemia de novos casos de CO associados ao HPV é a prevenção primária por meio da vacinação contra os HPV de alto risco, estratégia já disponível e amplamente adotada por muitos países como programa de saúde pública, visando deter o avanço de outros cânceres (Olthof *et al.*, 2012; Yete; D'Souza; Saranath, 2018).

No Brasil, infere-se efeito protetivo para esta modalidade de câncer, uma vez que a vacina contra o HPV foi incorporada ao calendário vacinal em 2014, ano em que se iniciaram, também, campanhas de imunização coletiva (Santos; Dias, 2018). Essa vacina está disponível

no SUS e confere proteção contra o subtipo HPV16, considerado principal agente responsável pelo CO.

Apesar de haver comprovação do efeito da vacinação na redução das taxas de infecção oral pelo HPV (Chaturvedi *et al.*, 2018), ainda não se pode dizer o mesmo quanto a sua eficácia na redução do risco de desenvolver o câncer de orofaringe (Zhang; Fakhry; D'Souza, 2021). Por volta do ano de 2045 este efeito será mais bem evidenciado, período em que a população vacinada no início das campanhas de imunização atingirá idade em que o cancer de orofaringe começa a ter relevância (Zhang; Fakhry; D'Souza, 2021). Entretanto, somente em 2060 estima-se redução global na incidência do câncer de orofaringe, período em que as coortes de nascimento que foram vacinadas quando jovens atingirão a idade em que o câncer de orofaringe associado ao HPV é mais comum (Zhang; Fakhry; D'Souza, 2021). Dessa forma, infere-se que nos próximos anos deve continuar o efeito de progressão na incidência do câncer de orofaringe.

5 METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa observacional, de caráter quantitativo e de natureza ecológica, uma vez que foram utilizados agregados populacionais geograficamente definidos em distintos pontos do tempo. As unidades de observação foram construídas a partir dos óbitos por CO no período entre 1999 e 2023 agrupados de acordo com as coortes de nascimento e com os grupos etários em cada unidade da federação (Szklo; Nieto, 2019). Este período foi escolhido pois representa o intervalo mais amplo catalogado com o CID-10, à época do estudo (o qual se estende de 1996 até 2023), passível de agrupamento em conjuntos de 5 anos, necessário para a realização da análise.

5.1 COLETA DE DADOS

5.1.1 Dados populacionais

Os dados demográficos foram obtidos para as 27 unidades federativas brasileiras para cada ano entre 1999 e 2023, coletados em grupos etários de 5 anos a partir dos 15 anos até o grupo com mais de 80 anos. Para isso, utilizaram-se os dados censitários disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e nos períodos intercensitários foram utilizadas as projeções da população do Brasil e Unidades da Federação 2000-2070, revisada no ano de 2024. No ano de 1999, de forma particular, utilizou-se a Estimativa Preliminar para os Anos Intercensitários dos Totais Populacionais (IBGE) - estratificada por idade e sexo pelo MS/SGEP/DataSUS, disponível na plataforma TABNET do DataSUS (Brasil, 2026).

O agrupamento foi realizado, inicialmente, por meio das faixas etárias, sendo cada conjunto dividido em 5 faixas distintas (15-19 anos, 20-24 anos, e assim sucessivamente). O agrupamento também foi configurado a partir dos períodos do estudo, de forma que cada conjunto tenha sido composto pela soma de cinco anos (1999-2003 e 2004-2008, e assim sucessivamente).

5.1.2 Dados dos óbitos

Os dados dos óbitos por câncer de orofaringe, por sua vez, foram coletados a partir do registro nacional de mortalidade presente na plataforma DataSUS, do Ministério da Saúde do Brasil, com os óbitos registrados desde 1996 pela Classificação Internacional de Doenças - 10ª

edição (CID-10). Os registros foram coletados a partir de seleção dos seguintes códigos anatômicos pela CID-10: C01 (base da língua); C02.4 (tonsilas linguais); C09 (tonsilas palatinas); C10 (Orofaringe) e C14 (anel de Waldeyer), regiões que compõe a orofaringe e que constituem também os principais sítios associados à infecção pelo HPV dentre os demais cânceres de cabeça e pescoço (Conway *et al.*, 2015; Menezes *et al.*, 2021).

Assim como os dados populacionais, os óbitos também foram coletados no ínterim entre 1999 e 2023 em todas as 27 unidades da federação. Os óbitos foram selecionados somente a partir dos 15 anos de idade, visto que registros de cânceres antes dessa idade são raros e não estão associados a infecção pelo HPV ou aos fatores de risco usuais (Brasil, 2026).

De forma semelhante ao agrupamento feito com os dados demográficos, também foram formados conjuntos contendo os óbitos separando-os em 14 faixas etárias distintas (15-19 anos, 20-24 anos, e assim sucessivamente). Esses dados também foram agrupados de acordo com o período em 5 conjuntos distintos (1999-2003; 2004-2008; 2009-2013; 2014-2018 e 2019-2023).

Para os estados da região Norte, devido ao baixíssimo número de casos nas populações abaixo de 30 anos, optou-se por realizar a coleta e a análise somente da faixa etária entre 30-80+ e, consequentemente, das coortes entre 1919 e 1993.

5.2 ESTATÍSTICA

A análise sistemática dos componentes temporais da idade, do período e da coorte de nascimento permite análise minuciosa na mortalidade de uma doença, além de possibilitar estimativas e inferências do impacto de fatores de risco, dos tratamentos e de medidas de prevenção na população em estudo (Holford, 2005; Meira *et al.*, 2013; Szklo; Nieto, 2019). Assim, esta ferramenta poderosa de vigilância epidemiológica e de análise da transição epidemiológica de uma doença se configura como muito oportuna (Holford, 2005; Meira *et al.*, 2013; Szklo; Nieto, 2019).

Uma vez que, conhecendo-se dois dos três parâmetros envolvidos na análise Idade-Período-Coorte, é possível calcular um terceiro, já que: $Período - Idade = Coorte de Nascimento$, podendo-se notar a íntima relação e dependência desses efeitos. Tal dependência impossibilita que esses efeitos sejam totalmente separados, o que é denominado “problema da identificação” ou “problema de não identificabilidade” (Carstensen, 2007). Entretanto, existem alternativas que contornam parcialmente o problema da identificação permitindo estimativas de cada efeito (Clayton; Schifflers, 1987; Holford, 2005). Esta pesquisa utilizou o método de

Carstensen (2007) como alternativa para contornar esta interdependência entre os efeitos, método amplamente usado e aceito na investigação dos cânceres, inclusive ao tratar do câncer de orofaringe pelo mundo (Abreu; Latorre; Curado, 2026; Chaturvedi *et al.*, 2013; Meira *et al.*, 2013; Menezes *et al.*, 2020; Perea; Antunes; Peres, 2021).

5.2.1 Análise dos gráficos de Carstensen

O primeiro passo da análise dos efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento constitui a interpretação dos quatro gráficos de Carstensen. Os gráficos representam a mortalidade em função de diferentes parâmetros: 1) Mortalidade x Idade – interligando cada período do estudo; 2) Mortalidade x Idade – interligando cada coorte do estudo; 3) Mortalidade x Período – interligando cada grupo etário; 4) Mortalidade x Coorte – interligando cada grupo etário do estudo (Carstensen, 2007). Essa disposição dos dados, realizada de forma convencional nas análises Idade-Período-Coorte, possibilita uma visualização primária quanto a existência de efeitos na amostra.

5.2.2 Análise estatística

Para a análise estatística utilizando os modelos Idade-Período-Coorte, os dados coletados para cada estado foram aplicados na seguinte equação. (Carstensen, 2007).

$$\ln (d_{ap}/y_{ap}) = f(a)+g(p)+h(c)$$

Em que:

d_{ap} : nº esperado de casos na idade a e no período p ;

y_{ap} : população sob risco de desenvolver o câncer na idade a e no período p ;

f , g e h : funções da idade, do período e da coorte, respectivamente, que podem ser paramétricas ou não-paramétricas;

a , p e c : representam a média da idade, período e coorte para as unidades observacionais, $c=p-a$;

Neste estudo a parametrização escolhida, que gera os valores de $f(a)$, $g(p)$ e $h(c)$, foi a *Beta-Splines*. Outras opções de parametrização estão disponíveis, a saber: *Factor* (Fator), *Natural Splines* (*Splines* Naturais) e *Linear Splines* (*Splines* Lineares), mas para que fosse factível a comparação dos resultados obtidos em cada estado, optou-se por um mesmo

modelamento dos dados (Heuer, 1997). Essa formatação gera Riscos Relativos (RR) para cada período e para cada coorte, baseados em períodos e coortes de referência, respectivamente.

Para o ajuste dos dados e escolha da melhor parametrização, as informações de mortalidade foram consideradas como seguindo uma distribuição de Poisson. Essa escolha foi feita baseada nos histogramas e em gráficos *Q-Q plot* construídos utilizando-se os dados do estudo.

Cada estado foi avaliado por meio de teste de razão de verossimilhança, para que se identificasse por meio da estatística *Deviance* qual modelo explica melhor os dados, isto é, dentre os modelos que atingiram significância estatística (com $p < 0,05$) (Carstensen, 2007). Para isso, realizou-se uma comparação entre os modelos estimados dos efeitos Idade-Período-Coorte (Tabela 1), visando identificar o que melhor explicava os resultados.

Tabela 1 – Submodelos dos efeitos Idade-Período-Coorte.

Modelos	$\log[\lambda(a, p)]$
Idade	$f(a)$
Idade-drift	$f(a) + \delta c$
Idade-Coorte	$f(a) + h(c)$
Idade-Período-Coorte	$f(a) + g(p) + h(c)$
Idade-Período	$f(a) + g(p)$
Idade-drift	$f(a) + \delta p$

Fonte: Menezes (2020) a partir de Cartensen (2007) (Carstensen, 2007; Menezes *et al.*, 2020)

5.2.3 Diagrama de Lexis

Ao final, o risco relativo de cada população, associados aos seus respectivos intervalos de confiança, são plotados no diagrama de Lexis, o qual representa de forma gráfica a ação de cada efeito. O efeito da idade será analisado por meio da taxa de mortalidade por 100 mil habitantes em função da idade; o efeito da coorte será avaliado por meio do risco relativo (em comparação com a coorte de referência) em função de cada coorte de nascimento. Por fim, o efeito do período será, também, avaliado a partir do risco relativo (em comparação com o período de referência) em função de cada período analisado no estudo (Carstensen, 2007).

O risco relativo de morte pelo câncer de orofaringe e seus intervalos de confiança (IC95%), assim como os testes de verossimilhança e de adequação dos modelos, foram calculados por meio da Epi 2.47.1 (programa estatístico R versão 4.3.0).

5.2.4 Redação do Texto

Para finalidade de redação do texto, foi utilizado o Manual de Redação Científica de Gilson Volpato (Volpato, 2015). Com o intuito exclusivo de correção ortográfica e adequação à norma padrão, foi utilizada a inteligência artificial *Gemini* na versão 3.

6 RESULTADOS

No Brasil, identificou-se 77.294 óbitos por câncer de orofaringe entre 1999 e 2023, sendo que 84% dos óbitos ocorreram na população masculina, correspondendo a 64.920 mortes (Tabela 2). O estado com o maior número de casos foi São Paulo, com 20.841, enquanto o menor foi registrado no Amapá, com 95 óbitos. Além disso, 42.974 (55,6%) óbitos ocorreram em indivíduos com mais de 60 anos. Em 1999, a maior mortalidade foi identificada no estado do Paraná, enquanto os menores valores foram obtidos no Maranhão. Em 2023, encontrou-se a maior mortalidade no Espírito Santo, enquanto a menor foi identificada no Amapá (Tabela 2).

Tabela 2– Número de óbitos por câncer de orofaringe e taxa de mortalidade de acordo com unidade da federação (1999 -2023).

	Número de óbitos			TM / 100 mil hab.	
	1999	2023	1999-2023	1999	2023
Sul					
Paraná	185 (8,9%)	283 (7,1%)	5860 (7,6%)	2,85	3,00
Rio Grande do Sul	204 (9,8%)	236 (5,9%)	5564 (7,2%)	2,84	2,56
Santa Catarina	76 (3,7%)	152 (3,8%)	2874 (3,7%)	2,15	2,37
Sudeste					
São Paulo	699 (33,7%)	957 (24,0%)	20841 (27,0%)	2,72	2,58
Minas Gerais	162 (7,8%)	538 (13,5%)	8891 (11,5%)	1,35	3,09
Rio de Janeiro	264 (12,7%)	305 (7,7%)	7911 (10,2%)	2,60	2,16
Espírito Santo	46 (2,2%)	120 (3,0%)	1995 (2,6%)	2,28	3,68
Centro-Oeste					
Mato Grosso	19 (0,9%)	35 (0,9%)	1029 (1,3%)	1,22	1,57
Mato Grosso do Sul	36 (1,7%)	67 (1,7%)	1138 (1,5%)	2,65	2,30
Goiás	41 (2,0%)	132 (3,3%)	2289 (3,0%)	1,23	2,27
Distrito Federal	11 (0,5%)	50 (1,3%)	652 (0,8%)	0,80	2,10
Norte					
Tocantins	2 (0,1%)	21 (0,5%)	230 (0,3%)	0,28	1,74
Pará	18 (0,9%)	75 (1,9%)	1099 (1,4%)	0,50	1,14
Amapá	1 (0,0%)	4 (0,1%)	95 (0,1%)	0,39	0,69
Amazonas	13 (0,6%)	29 (0,7%)	569 (0,7%)	0,85	0,94
Acre	1 (0,0%)	8 (0,2%)	113 (0,1%)	0,32	1,24
Rondônia	10 (0,5%)	24 (0,6%)	394 (0,5%)	1,23	1,78
Roraima	2 (0,1%)	9 (0,2%)	101 (0,1%)	1,26	1,82
Nordeste					
Maranhão	6 (0,3%)	74 (1,9%)	937 (1,2%)	0,18	1,39
Ceará	87 (4,2%)	165 (4,1%)	2566 (3,3%)	1,91	2,26
Piauí	4 (0,2%)	34 (0,9%)	635 (0,8%)	0,23	1,27
Bahia	84 (4,1%)	298 (7,5%)	4956 (6,4%)	1,00	2,51
Sergipe	10 (0,5%)	38 (1,0%)	733 (0,9%)	0,91	2,12
Alagoas	16 (0,8%)	59 (1,5%)	794 (1,0%)	0,94	2,37
Pernambuco	47 (2,3%)	140 (3,5%)	2940 (3,8%)	0,93	1,86
Paraíba	9 (0,4%)	68 (1,7%)	1135 (1,5%)	0,41	2,08
Rio Grande do Norte	19 (0,9%)	62 (1,6%)	953 (1,2%)	1,09	2,26
Sexo Masculino	1740 (83,9%)	3299 (82,8%)	64920 (83,9%)	1,56	1,95
Total - Brasil	2072 (100%)	3983 (100%)	77294 (100%)	1,85	2,35

TM: Taxa de mortalidade

Fonte: Autoria própria (2026)

O Sítio da Neoplasia onde se observou maior número de casos foi na Orofaringe (CID-10: C10) com 40.940 casos em todo o período, correspondendo a 52,9% do total (Tabela 3).

Tabela 3– Número de óbitos por sítio de neoplasia. Brasil, 1999-2023.

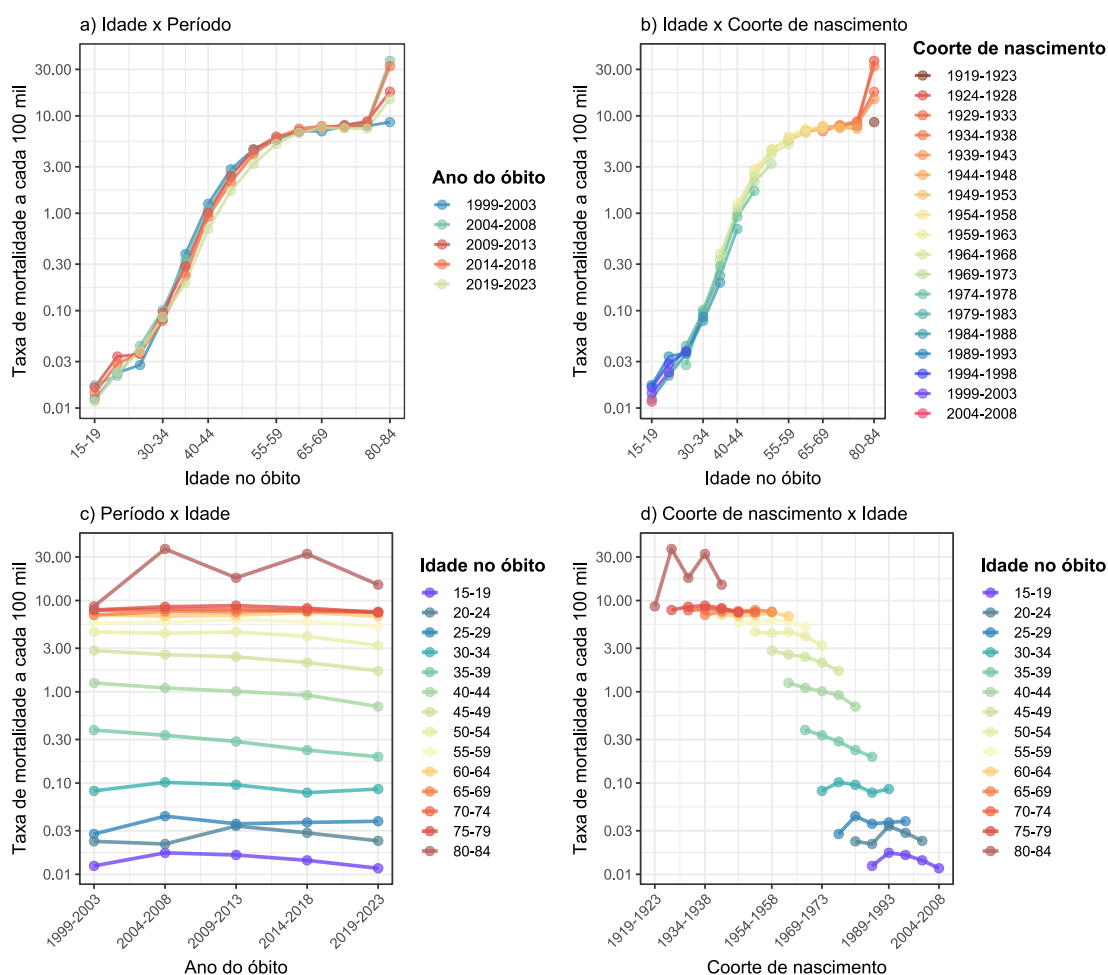
Sítio da Neoplasia	1999	2023	1999-2023
C01 - base da língua	252	690	10.636 (13,7%)
C09- Amígdala	124	174	3.715 (4,8%)
C10- Orofaringe	1004	2423	40.940 (52,9%)
C14 - Outra localização mal definida	692	696	22.003 (28,4%)

Fonte: Autoria própria (2026)

6.1 BRASIL

No Brasil, as maiores taxas de mortalidade foram registradas na população mais idosa, bem como as maiores taxas ocorreram na população das coortes mais antigas (Figura 2).

Figura 2– Mortalidade por câncer de orofaringe no Brasil entre 1999-2023 de acordo com: a) idade e período; b) idade e coorte de nascimento; c) período e idade; d) coorte de nascimento e idade.



Fonte: Autoria própria (2026).

Registrou-se, para o Brasil, a maior mortalidade na população de maior idade, isto é, 80+ anos (TM=17,11; IC95%: 16,33 - 17,86) (figura 3). Enquanto que na análise dos períodos, observou-se uma redução do risco no período entre 2019 e 2023 em comparação com o período de referência RR = 0,81 (IC95%: 0,79 - 0,84) (Figura 4). Por fim, na análise das coortes de nascimento, foi identificado o menor risco na coorte nascida entre 1994 e 1998 em comparação com a coorte de referência, representando uma redução de 58% do risco (RR= 0,42; IC95%: 0,35 - 0,50). Entre 1999 e 2003, observou-se uma redução de 48% no risco de óbito por CO (RR= 0,52; IC95%: 0,39 - 0,70) (Figura 5). Dessa forma, no Brasil, obteve-se o melhor ajuste considerando o modelo completo contendo todos os efeitos: de idade, de período e de coorte (Tabela 4).

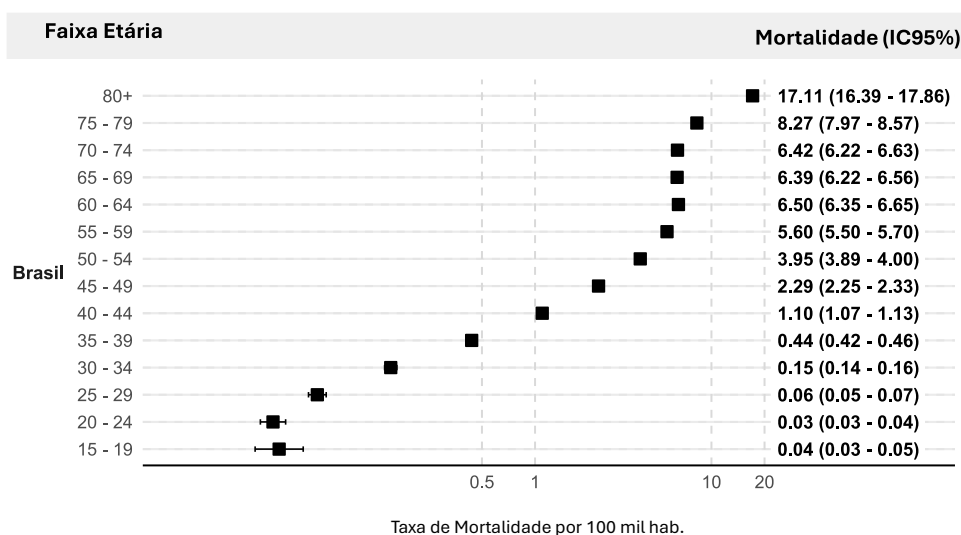
Tabela 4– Efeito da idade, do período e da coorte de nascimento. Brasil, 1999-2023.

Modelo	Graus de Liberdade	Deviance dos Resíduos	Valor P
<i>Age</i>	64	2617,26	NA
<i>Age-drift</i>	63	2515,70	<0,01
<i>Age-Cohort</i>	59	1870,68	<0,01
<i>Age-Period-Cohort</i>	56	1681,40	<0,01
<i>Age-Period</i>	60	2169,95	<0,01
<i>Age-drift</i>	63	2515,70	<0,01

Padronização *Beta Splines* considerando uma distribuição de Poisson.

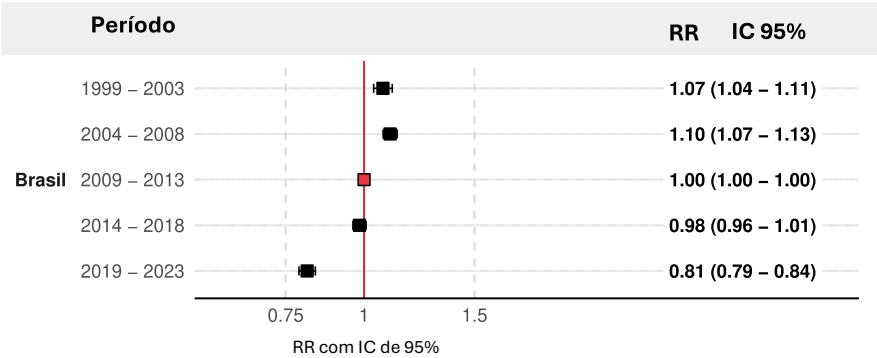
Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 3– Taxa de mortalidade por CO para as faixas etárias entre 15 e 80+ anos. Brasil, 1999-2023.



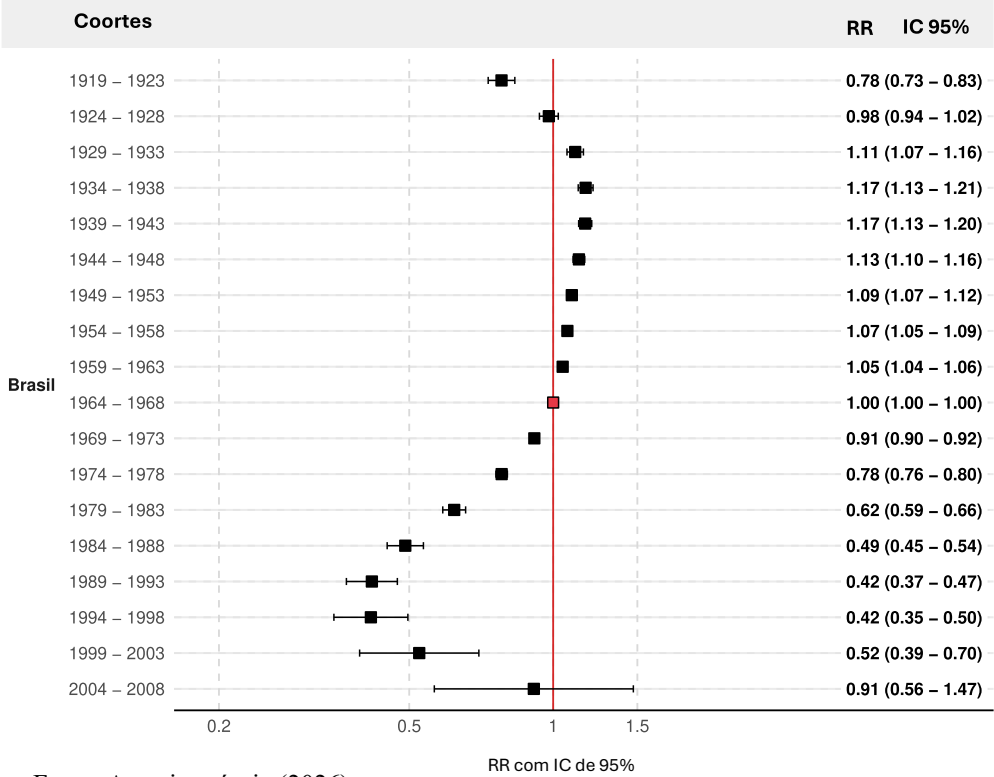
Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 4– Risco de óbito por CO nos períodos entre 1999-2023. Brasil, 1999-2023.



Fonte: Autoria própria (2026).4

Figura 5– Risco de óbito por CO para as coortes nascidas entre 1919-2008. Brasil, 1999-2023.



Fonte: Autoria própria (2026).

6.2 REGIÃO SUDESTE

Nos estados da região Sudeste registrou-se um aumento das taxas de mortalidade nas idades mais avançadas. O Espírito Santo apresentou a maior mortalidade na faixa etária entre 75 e 79 anos (TM= 12,59; IC95%: 9,99-15,79) enquanto Minas Gerais apresentou a maior taxa de mortalidade na faixa etária com mais de 80 anos (TM=17,79; IC95%: 15,59-20,30). As maiores taxas de mortalidades foram encontradas na população entre 60 e 64 anos para os estados de São Paulo (TM= 5,90; IC95%: 5,65-6,17) e Rio de Janeiro (TM= 4,75; IC95%: 4,41-5,11) (Figura 6).

Houve uma redução do risco de óbito por CO em períodos recentes do estudo (2019-2023) em comparação com o período de referência para os estados de São Paulo (RR =0,69; IC95%: 0,65 - 0,74) e Rio de Janeiro (RR = 0,67; IC95%: 0,60 - 0,74) (Figura 7).

Quanto a análise das coortes de nascimento, foi identificado um risco diminuído em coortes recentes para os nascidos entre 2004 e 2008 no estado de São Paulo (RR = 0,33; IC95%: 0,11-0,97), e para os nascidos entre 1999-2003 no estado do Rio de Janeiro (RR = 0,35; IC95% 0,14-0,91) quando comparadas com a coorte de referência (Figura 8).

Na região Sudeste, o melhor ajuste foi obtido considerando os modelos idade-coorte para Espírito Santo e Rio de Janeiro, enquanto em Minas Gerais e São Paulo, o modelo completo, contendo os efeitos da idade, do período e da coorte, foi o mais adequado. (Tabela 5).

Tabela 5– Efeito da idade, do período e da coorte nas unidades federativas da região Sudeste do Brasil (1999-2023).

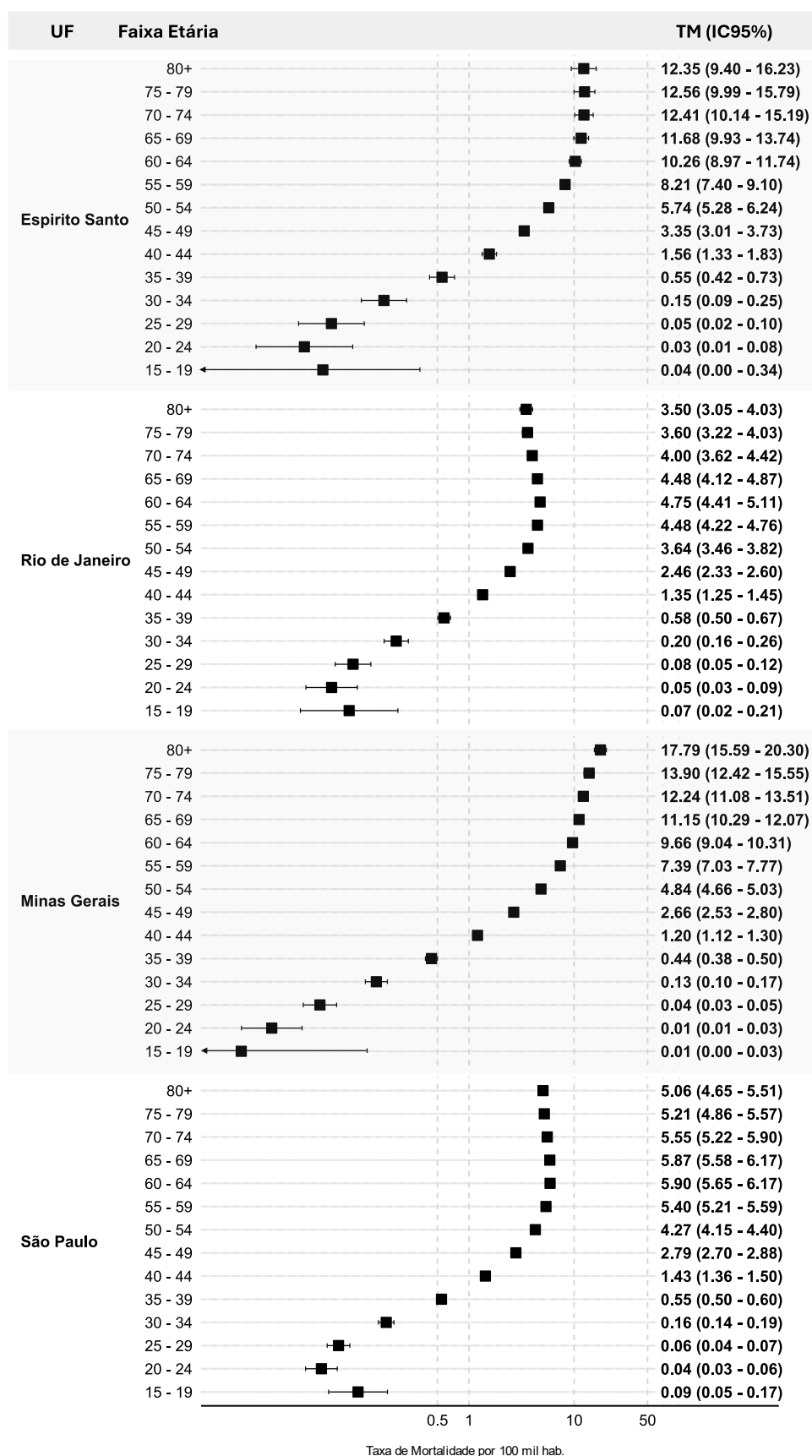
Modelo	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P
	ES			RJ			MG			SP		
<i>Age</i>	64		NA	64	447,99	NA	64	248,14	NA	64	778,30	NA
<i>Age-drift</i>	63	91,25	0,51	63	177,16	<0,01	63	156,51	<0,01	63	324,91	<0,01
<i>Age-Cohort</i>	59	73,93	<0,01	59	65,09	<0,01	59	107,95	<0,01	59	101,55	<0,01
<i>Age-Period-Cohort</i>	56	67,07	0,07	56	59,30	0,12	56	80,06	<0,01	56	88,75	<0,01
<i>Age-Period</i>	60	81,38	<0,01	60	161,23	<0,01	60	123,33	<0,01	60	303,08	<0,01
<i>Age-drift</i>	63	91,25	0,01	63	177,16	<0,01	63	156,51	<0,01	63	324,91	<0,01

G.L.: Graus de Liberdade | D.R.: *Deviance* dos Resíduos | P: Valor P

Padronização *beta splines* considerando uma distribuição de Poisson.

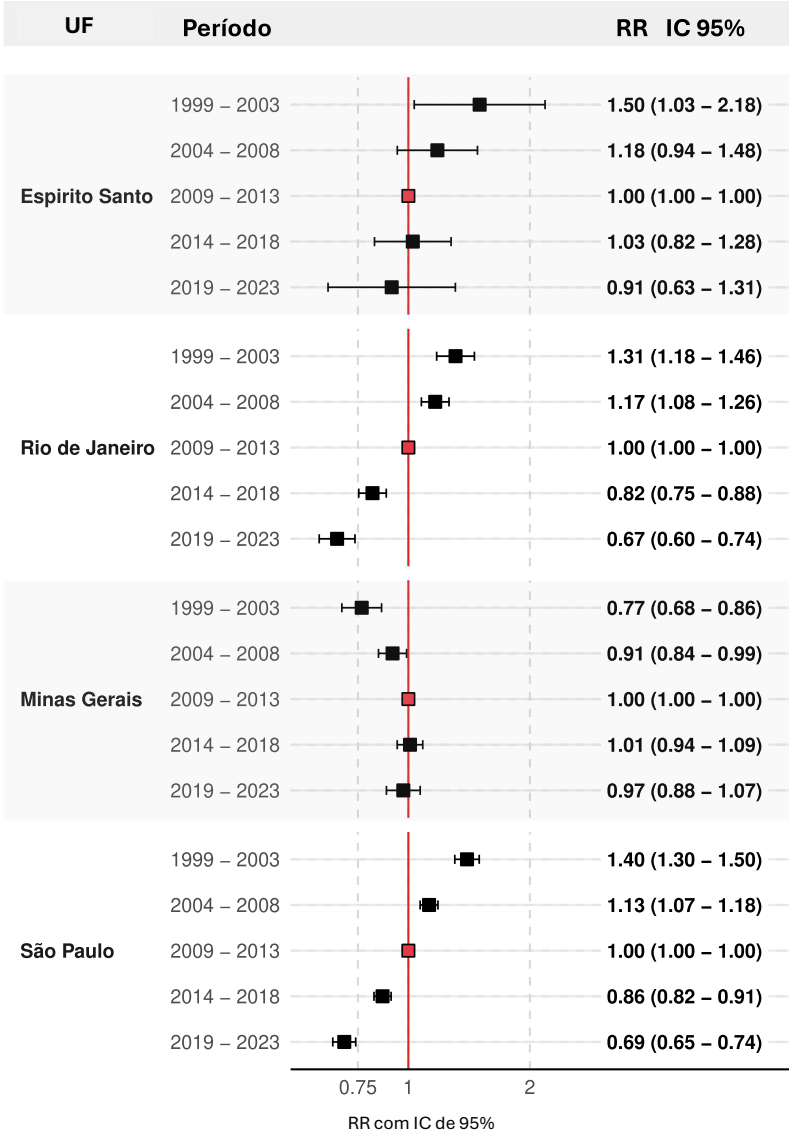
Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 6– taxa de mortalidade por CO para as faixas etárias entre 15 e 80+ anos. Região Sudeste, 1999-2023.



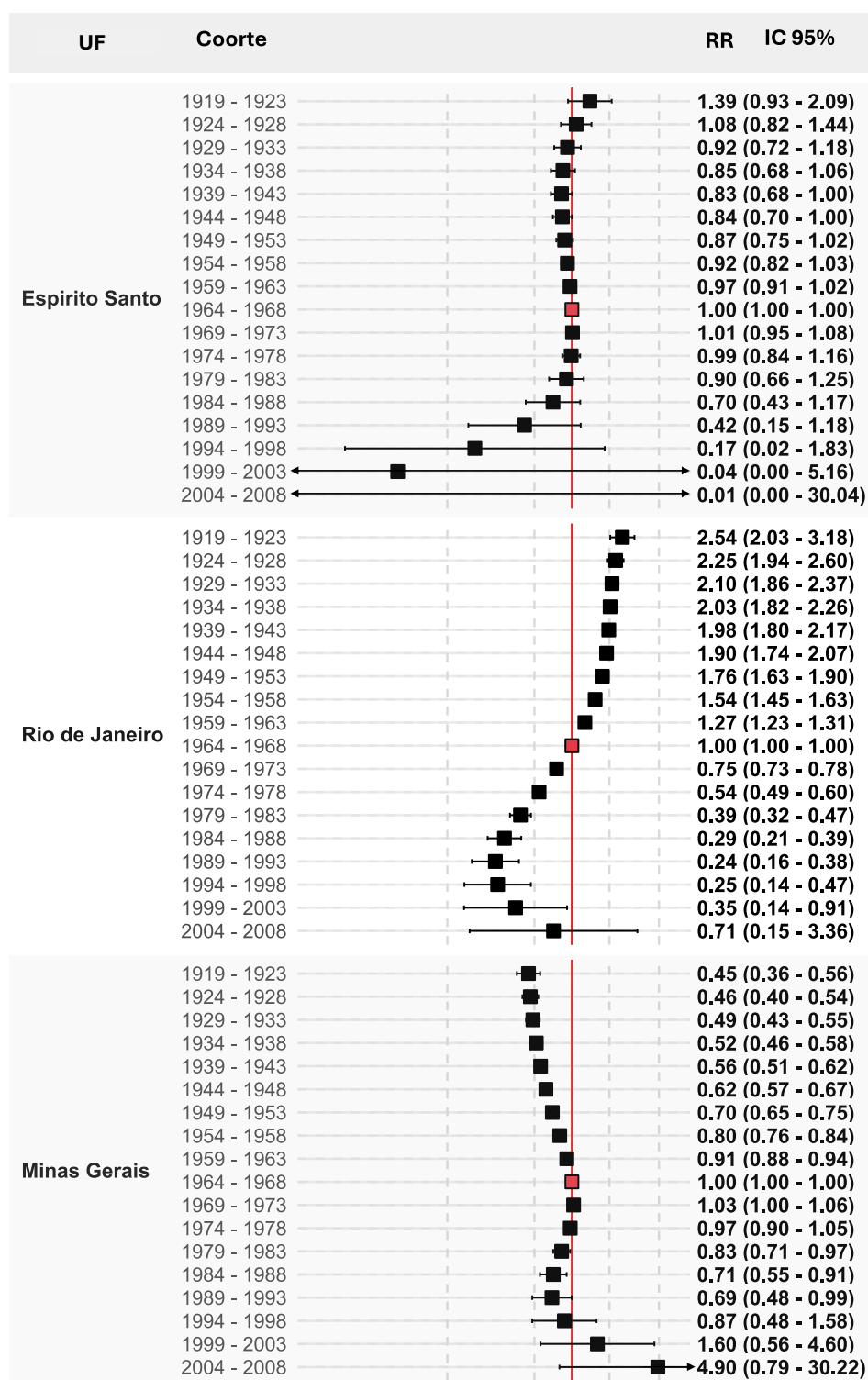
Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 7– Risco de óbito por CO nos períodos entre 1999-2023. Região Sudeste, 1999-2023.

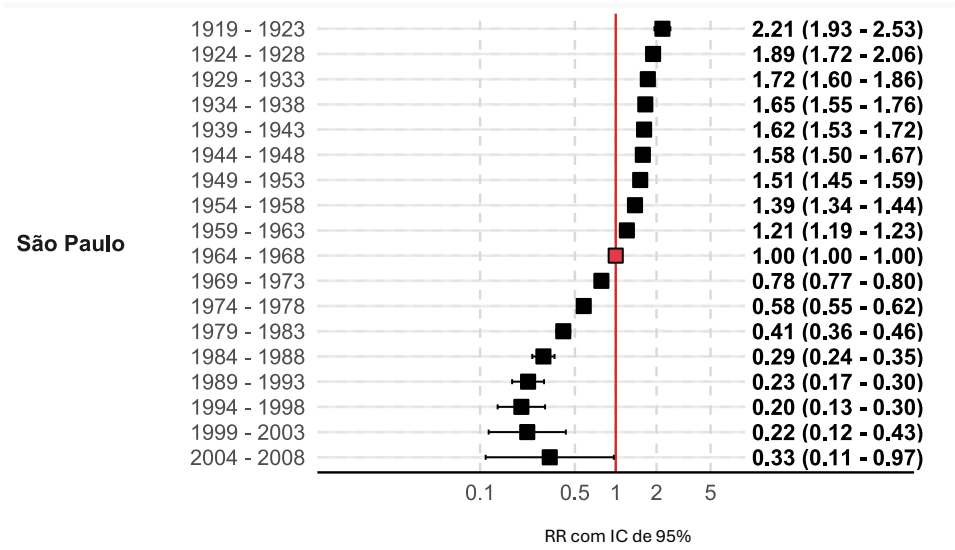


Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 8– Risco de óbito por CO para as coortes nascidas entre 1919-2008. Região Sudeste, 1999-2023.



(Continua)



Fonte: Autoria própria (2026).

6.3 REGIÃO SUL

Em Santa Catarina foi registrada a maior mortalidade na faixa etária com mais de 80 anos (TM= 7,49; IC95%: 5,96-9,40). As maiores taxas de mortalidades foram observadas na população entre 65 e 69 anos para os estados do Paraná (TM= 7,15; IC95%: 6,49-7,87) e Rio de Janeiro (TM= 4,75; IC95%: 4,41-5,11) (Figura 9).

Foi observado uma redução do risco para óbito por CO nos períodos mais recentes do estudo (2019-2023) nos estados do Paraná (RR = 0,70; IC 95%: 0,62 – 0,79), Santa Catarina (RR = 0,69; IC 95%: 0,58 – 0,82) e Rio Grande do Sul (RR = 0,70; IC 95%: 0,62 – 0,80), quando comparados ao período de referência (Figura 10).

Na análise das coortes de nascimento, identificou-se uma redução do risco de 80% no estado do Paraná para os nascidos entre 1999-2003 em comparação com a coorte de referência (RR = 0,20; IC95%: 0,06-0,69). Registrou-se um risco diminuído até a coorte nascida entre 1994-1998 para os estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Santa Catarina apresentou redução do risco de 82% (RR= 0,18; IC95%: 0,06-0,53), enquanto o Rio Grande do Sul obteve redução de risco de 78% (RR= 0,22; IC95%: 0,10-0,49) em comparação com a coorte de referência (Figura 11).

Na região Sul, o melhor ajuste foi obtido considerando os modelos idade-coorte para o Paraná e para Santa Catarina, enquanto no Rio Grande do Sul, o modelo completo, contendo os efeitos da idade, do período e da coorte, foi o mais adequado. (Tabela 6).

Tabela 6– Efeito da idade, do período e da coorte nas unidades federativas da região Sul do Brasil (1999-2023).

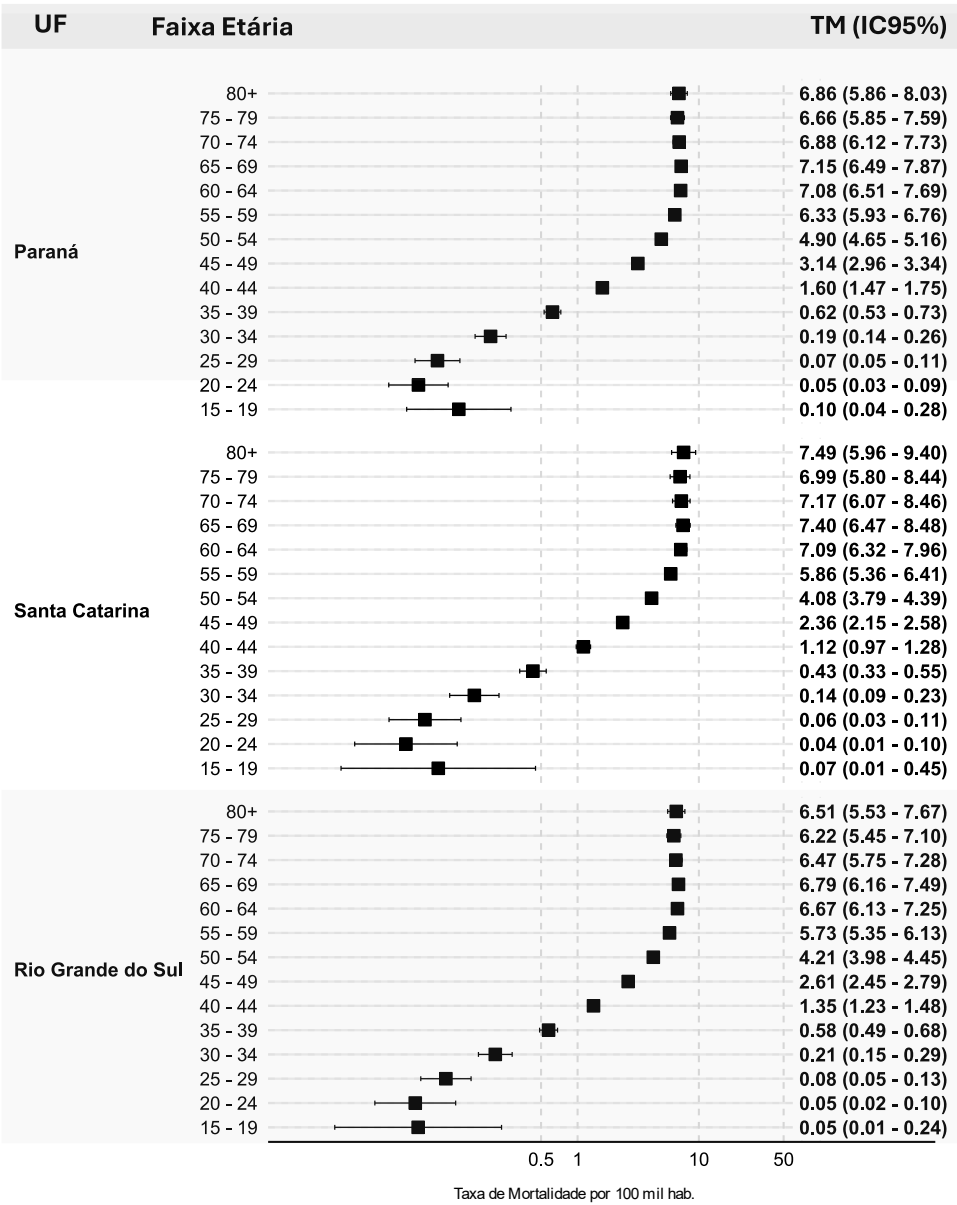
Modelo	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P
	PR			SC			RS		
<i>Age</i>	64	187,66	NA	64	120,91	NA	64	195,56	NA
<i>Age-drift</i>	63	74,39	<0,01	63	93,75	<0,01	63	165,76	<0,01
<i>Age-Cohort</i>	59	64,73	0,05	59	70,51	<0,01	59	97,33	<0,01
<i>Age-Period-Cohort</i>	56	58,22	0,09	56	66,91	0,31	56	75,94	<0,01
<i>Age-Period</i>	60	66,67	0,08	60	89,12	<0,01	60	138,38	<0,01
<i>Age-drift</i>	63	74,39	0,05	63	93,75	0,20	63	165,76	<0,01

G.L.: Graus de Liberdade | D.R.: Deviance dos Resíduos | P: Valor P

Padronização *beta splines* considerando uma distribuição de Poisson.

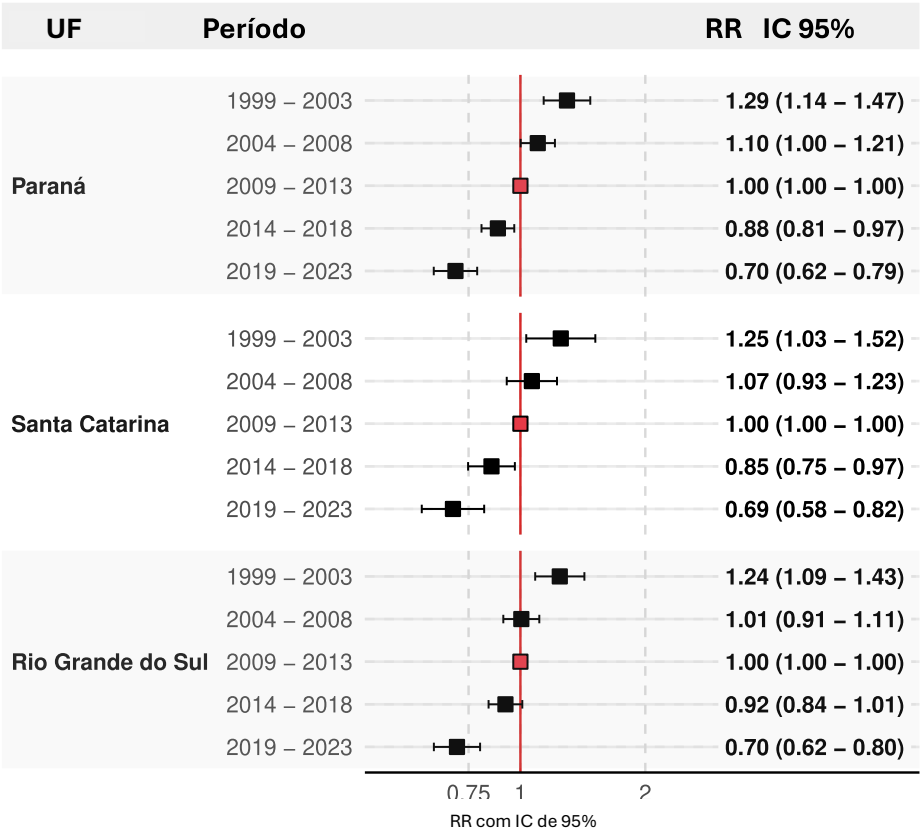
Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 9– Taxa de mortalidade por CO para as faixas etárias entre 15 e 80+ anos. Região Sul, 1999-2023.



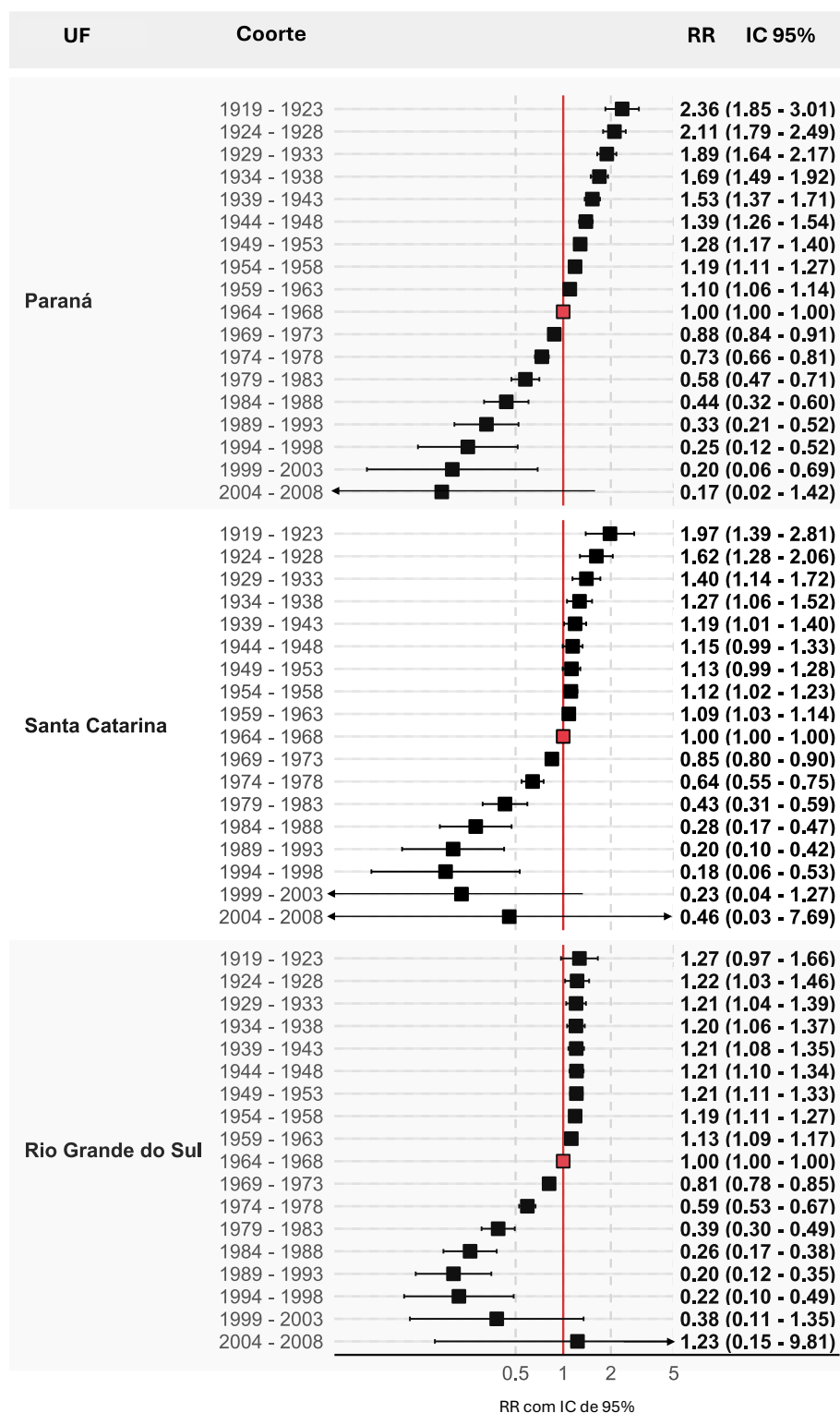
Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 10– Risco de óbito por CO nos períodos entre 1999-2023. Região Sul, 1999-2023.



Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 11 - Risco de óbito por CO para as coortes nascidas entre 1919-2008. Região Sul, 1999-2023.



Fonte: Autoria própria (2026).

6.4 REGIÃO CENTRO-OESTE

Foi registrado uma maior mortalidade na população mais idosa (faixa etária 80+) nos estados de Goiás (TM = 12,96; IC95%: 9,95-16,88); Mato Grosso (TM= 7,34; IC95%: 5,04-10,69) e Mato Grosso do Sul (TM= 9,72; IC95%: 6,82-13,85). O Distrito Federal, apresentou a maior mortalidade na faixa etária entre 75 e 79 anos (TM = 12,44; IC95%: 8,20-18,88) (Figura 12).

Nos períodos recentes (2019-2023), o estado do Mato Grosso apresentou um risco diminuído para óbito por CO (RR = 0,67; IC 95%: 0,53 – 0,84) em comparação com o período de referência (Figura 13).

Na análise das coortes de nascimento, foi identificado que em coortes recentes (nascidos entre 1999-2003) o estado do Mato Grosso apresentou uma diminuição de 92% do risco de óbito por CO em comparação com a coorte de referência (RR = 0,08; IC85%: 0,01-0,46) (Figura 14).

Em Goiás, o melhor ajuste foi identificado considerando o modelo completo, contendo os efeitos da idade, do período e da coorte. Já no Mato Grosso obteve-se melhor ajuste com o modelo idade-coorte. Enquanto que, no Mato Grosso do Sul, foi identificado com o modelo de idade isolado (Tabela 7).

Tabela 7– Efeito da idade, do período e da coorte nas unidades federativas da região Centro-Oeste do Brasil (1999-2023).

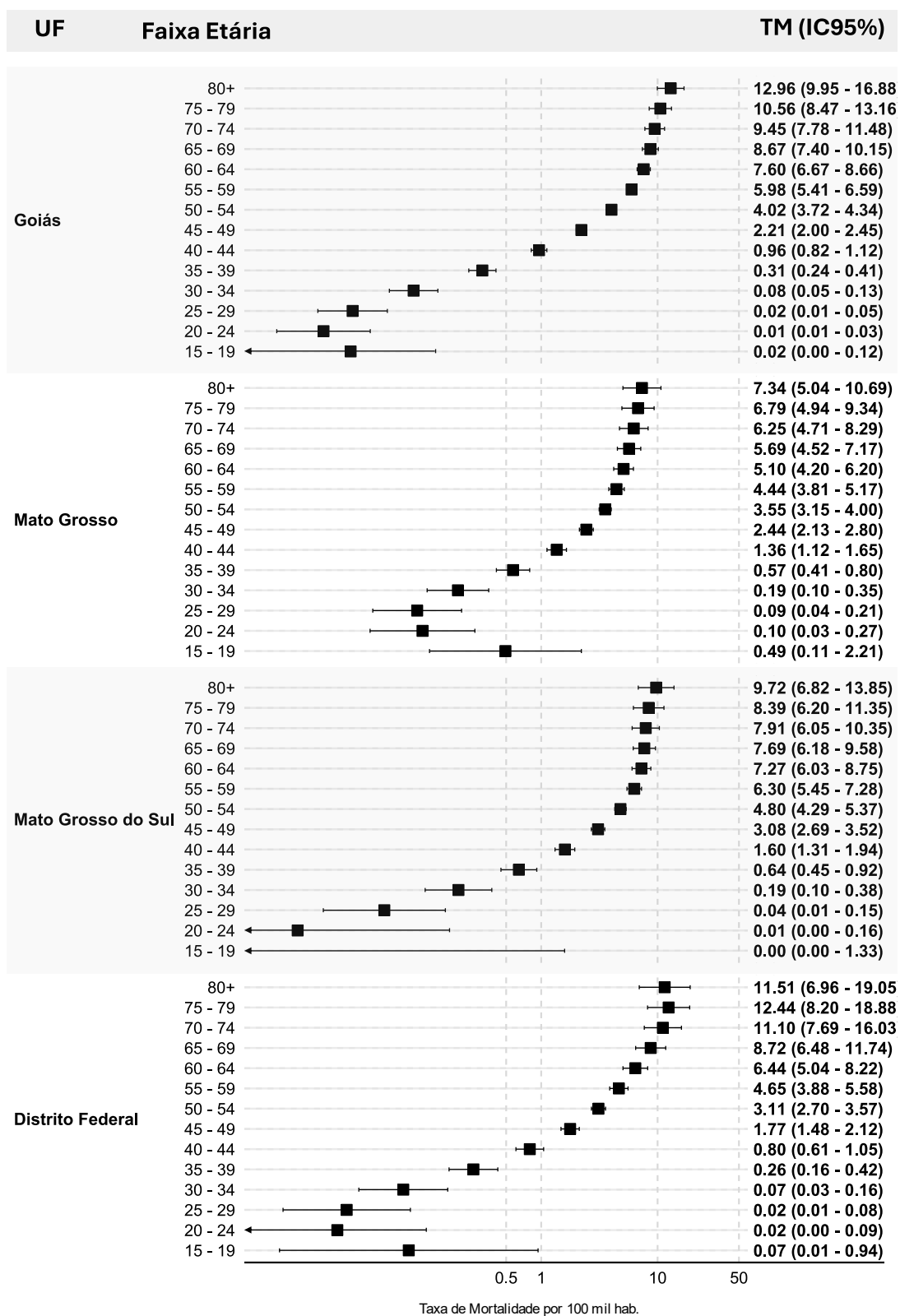
Modelo	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P
	GO			MT			MS			DF		
<i>Age</i>	64	88,26	NA	64	103,61	NA	64	83,10	NA	64	84,37	NA
<i>Age-drift</i>	63	85,25	0,08	63	75,94	<0,01	63	73,96	<0,01	63	81,89	0,12
<i>Age-Cohort</i>	59	80,37	0,30	59	63,25	0,01	59	65,58	0,08	59	75,19	0,15
<i>Age-Period-Cohort</i>	56	62,89	<0,01	56	63,10	0,98	56	65,28	0,96	56	72,23	0,40
<i>Age-Period</i>	60	68,80	0,21	60	75,82	0,01	60	73,55	0,08	60	78,24	0,20
<i>Age-drift</i>	63	85,25	<0,01	63	75,94	0,99	63	73,96	0,94	63	81,89	0,30

G.L.: Graus de Liberdade | D.R.: *Deviance* dos Resíduos | P: Valor P

Padronização *beta splines* considerando uma distribuição de Poisson.

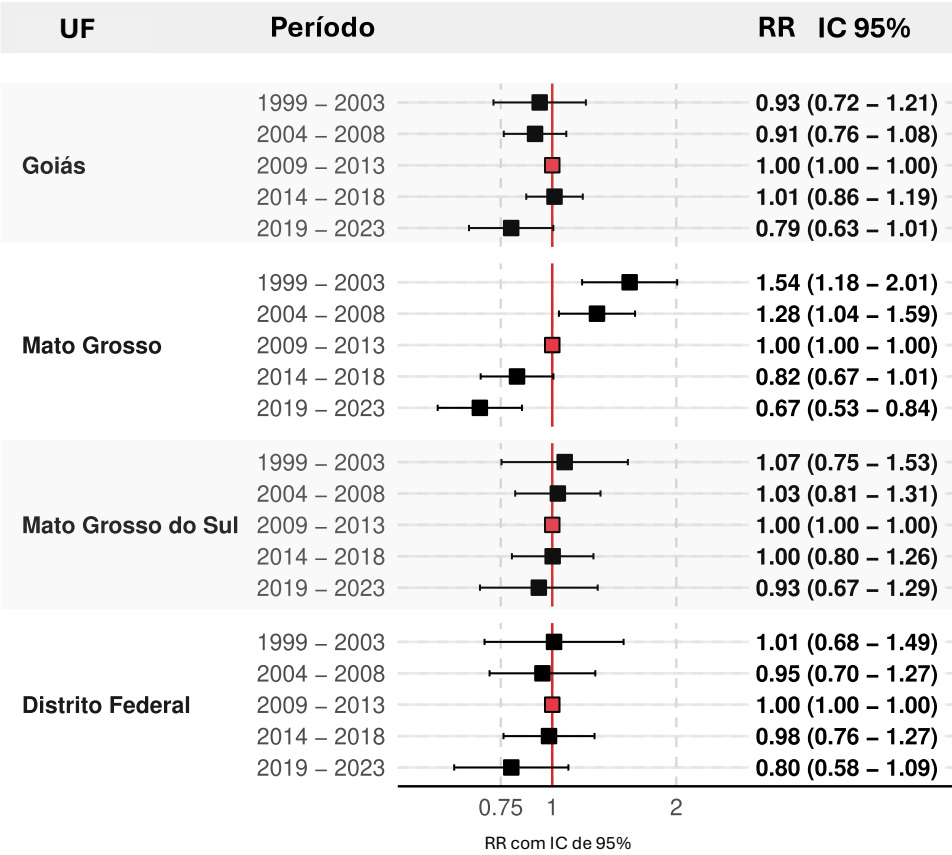
Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 12– taxa de mortalidade por CO para as faixas etárias entre 15 e 80+ anos. Região Centro-Oeste, 1999-2023.



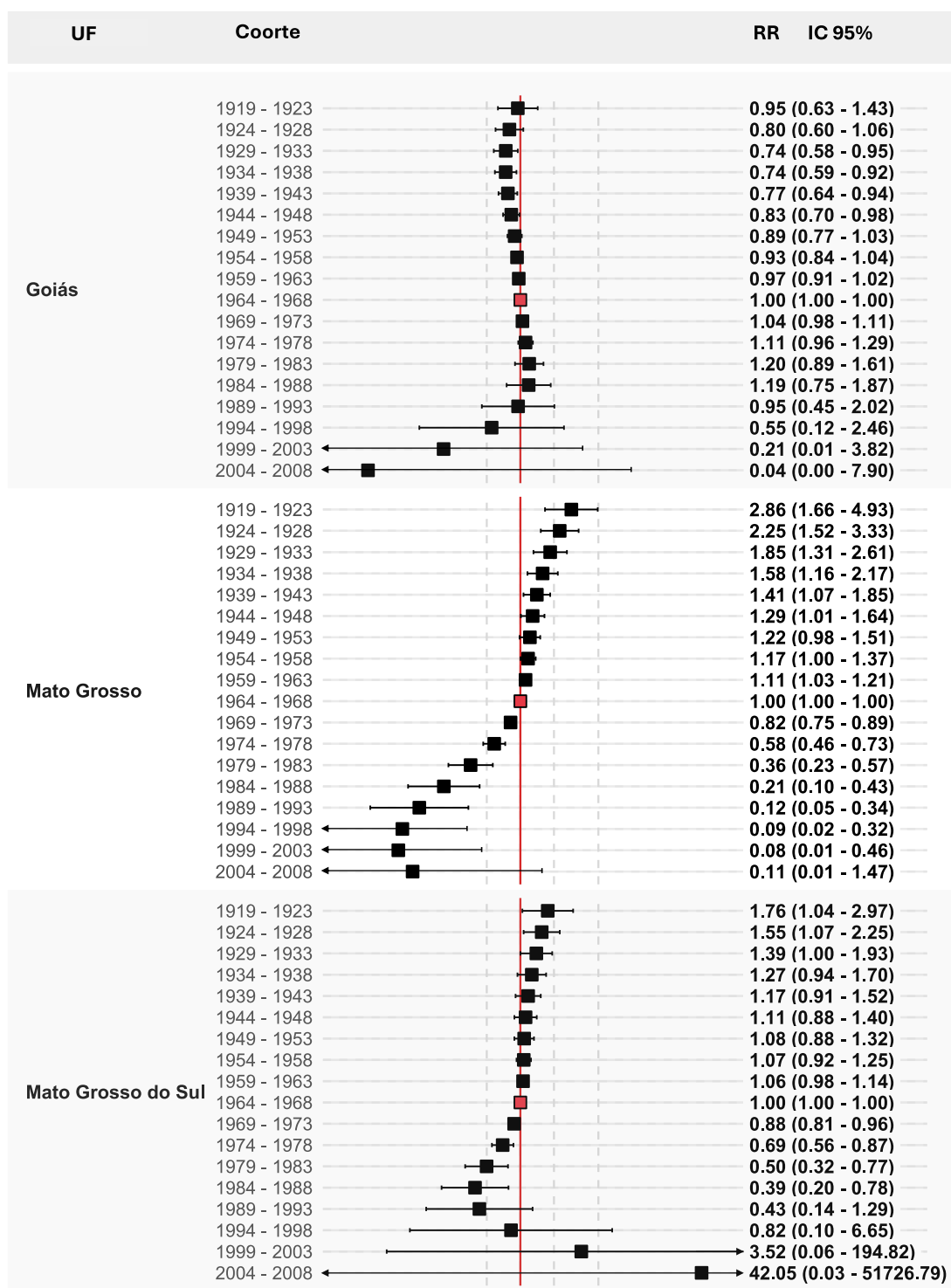
Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 13– Risco de óbito por CO nos períodos entre 1999-2023. Região Centro-Oeste, 1999-2023.

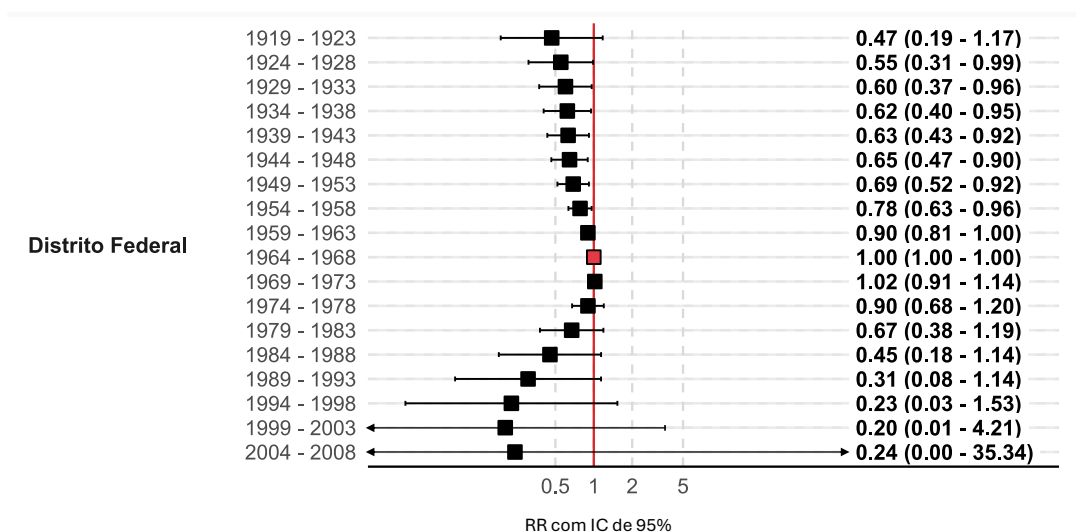


Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 14– Risco de óbito por CO para as coortes nascidas entre 1919-2008. Região Centro-Oeste, 1999-2023.



(continua)



Intervalos de confiança amplos como nos casos do Mato Grosso do Sul podem ser explicados pelo baixo número de óbitos nas idades para as idades mais jovens nos últimos períodos do estudo, isto é, nas coortes mais recentes.

Fonte: Autoria própria (2026).

6.5 REGIÃO NORDESTE

Dentre as faixas etárias do estudo, observou-se a maior mortalidade na faixa etária mais avançada (80+) para todos os estados do Nordeste: Alagoas (TM= 24,79; IC95%:16,15-38,05), Bahia (TM= 20,91; IC95%:17,53-24,95), Ceará (TM= 8,80; IC95%:7,03-11,01), Maranhão (TM= 26,65; IC95%:17,11-41,50), Paraíba (TM= 22,53; IC95%:15,36-33,05), Pernambuco (TM= 18,37; IC95%:14,66-23,02), Piauí (TM= 23,36; IC95%:13,74-39,71), Rio Grande do Norte (TM= 30,76; IC95%: 20,63-45,87) e Sergipe (TM= 20,31; IC95%:12,70-32,47) (Figura 15).

Foi identificado um risco diminuído para óbito por CO nos períodos iniciais do estudo (entre 1999-2003) para os seguintes estados: Bahia (RR = 0,65; IC 95%: 0,57 – 0,75); Maranhão (RR = 0,42; IC 95%: 0,30 – 0,58); Paraíba (RR = 0,33; IC 95%: 0,23 – 0,48); Pernambuco (RR = 0,67; IC 95%: 0,57 – 0,81); Piauí (RR = 0,41; IC 95%: 0,27 – 0,62) e Sergipe (RR = 0,59; IC 95%: 0,37 – 0,92). Não houve resultados significativos para os períodos recentes (Figura 16).

Quanto a análise das coortes de nascimento, observou-se aumento do risco nas coortes recentes (2004-2008) do estado do Maranhão (RR= 13,38; IC95%: 1,17-152,40) (Figura 17).

Na região Nordeste, o melhor ajuste foi obtido considerando o modelo completo, com os efeitos da idade, do período e da coorte, para os estados do Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe, Maranhão, Paraíba, Pernambuco e Bahia. Quanto a Alagoas e Ceará, os modelos com melhor ajuste foram Idade e Idade-Coorte, respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8– Efeito da idade, do período e da coorte nas unidades federativas da região Nordeste do Brasil (1999-2023).

Modelo	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P
	AL			BA			CE		
Age	64	85,29	NA	64	216,25	NA	64	94,82	NA
Age-drift	63	68,75	<0,01	63	136,86	<0,01	63	89,07	0,02
Age-Cohort	59	66,50	0,69	59	126,26	0,03	59	75,61	<0,01
Age-Period-Cohort	56	61,84	0,20	56	89,15	<0,01	56	73,76	0,60
Age-Period	60	63,89	0,73	60	94,31	0,27	60	86,26	0,01
Age-drift	63	68,75	0,18	63	136,86	<0,01	63	89,07	0,42
	MA			PB			PE		
Age	64	150,91	NA	64	122,11	NA	64	115,60	NA
Age-drift	63	86,44	<0,01	63	114,67	<0,01	63	100,27	<0,01
Age-Cohort	59	81,34	0,28	59	107,14	0,11	59	85,46	<0,01
Age-Period-Cohort	56	66,33	<0,01	56	48,58	<0,01	56	58,37	<0,01
Age-Period	60	69,83	0,48	60	51,94	0,50	60	77,31	<0,01
Age-drift	63	86,44	<0,01	63	114,67	<0,01	63	100,27	<0,01

(Continua)

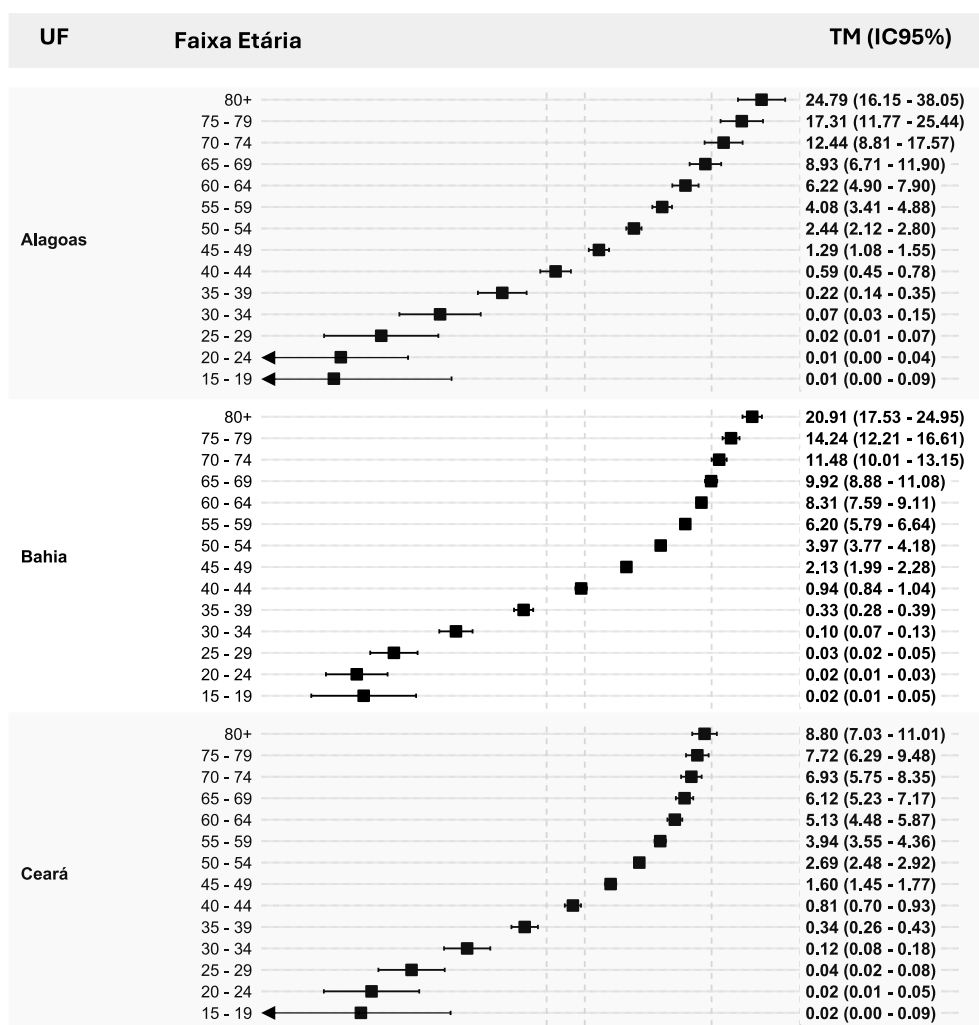
Modelo	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P
	PI			RN			SE		
Age	64	108,79	NA	64	96,32	NA	64	116,30	NA
Age-drift	63	95,06	<0,01	63	61,96	<0,01	63	114,71	0,21
Age-Cohort	59	91,99	0,55	59	59,10	0,58	59	99,39	<0,01
Age-Period-Cohort	56	65,16	<0,01	56	50,59	0,04	56	56,96	<0,01
Age-Period	60	69,71	0,34	60	51,97	0,85	60	64,23	0,12
Age-drift	63	95,06	<0,01	63	61,96	0,02	63	114,71	<0,01

G.L.: Graus de Liberdade | D.R.: Deviance dos Resíduos | P: Valor P

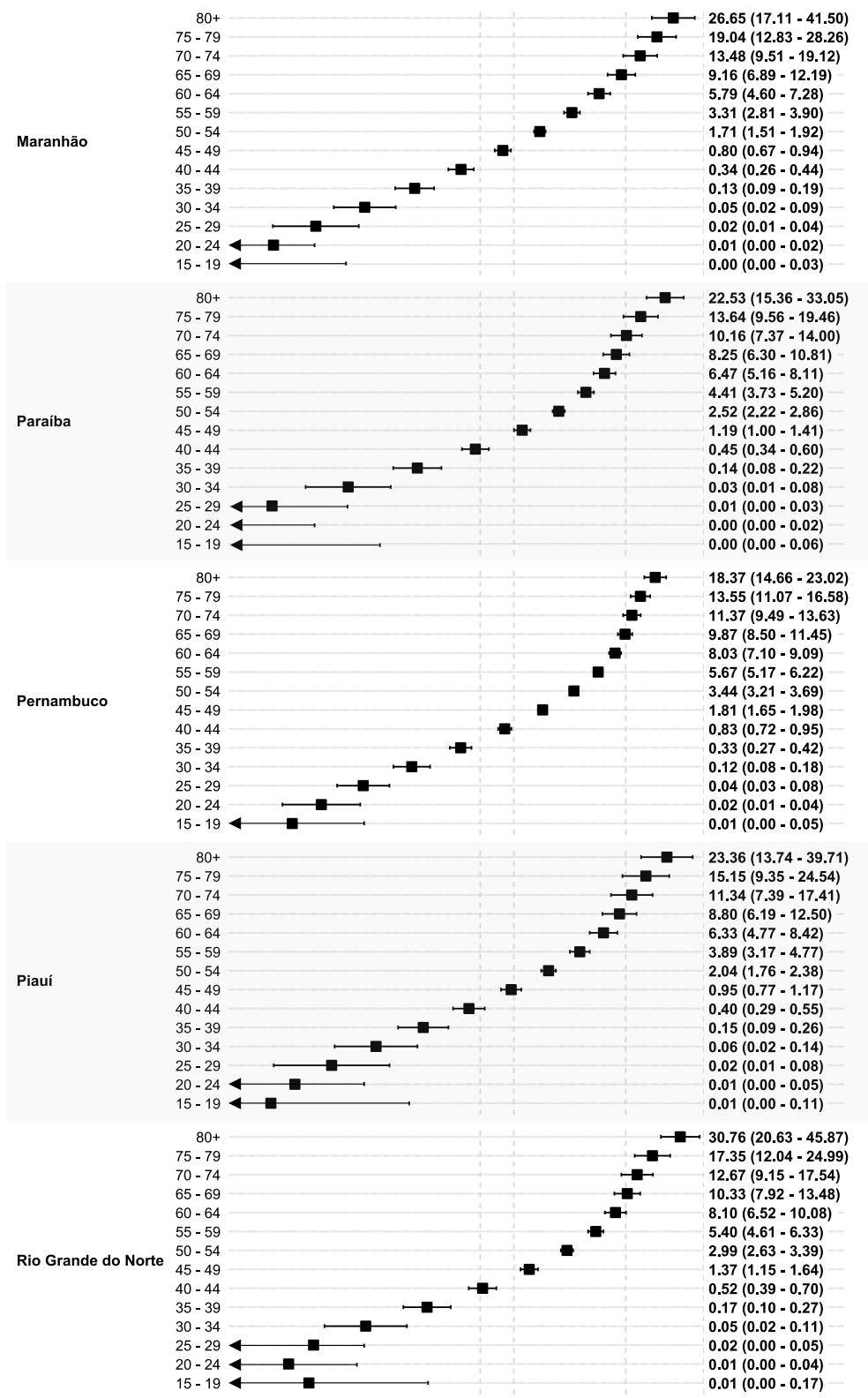
Padronização *beta splines* considerando uma distribuição de Poisson.

Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 15– Taxa de mortalidade por CO para as faixas etárias entre 15 e 80+ anos. UFs da região Nordeste do Brasil, 1999-2023.



(continua)



(continua)

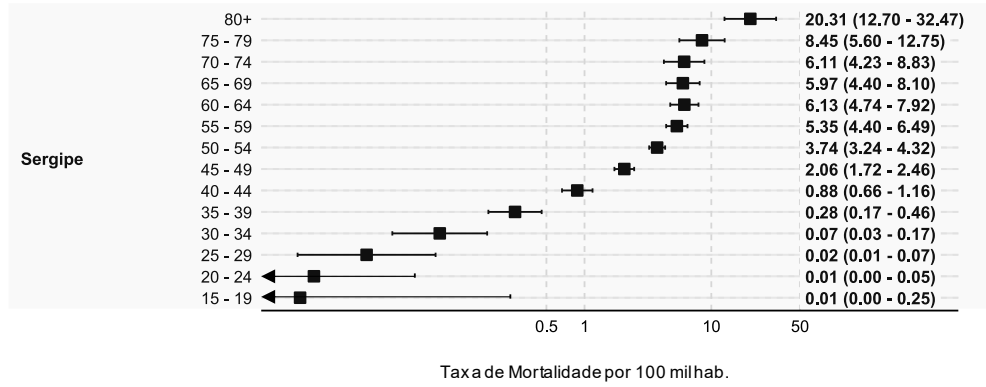
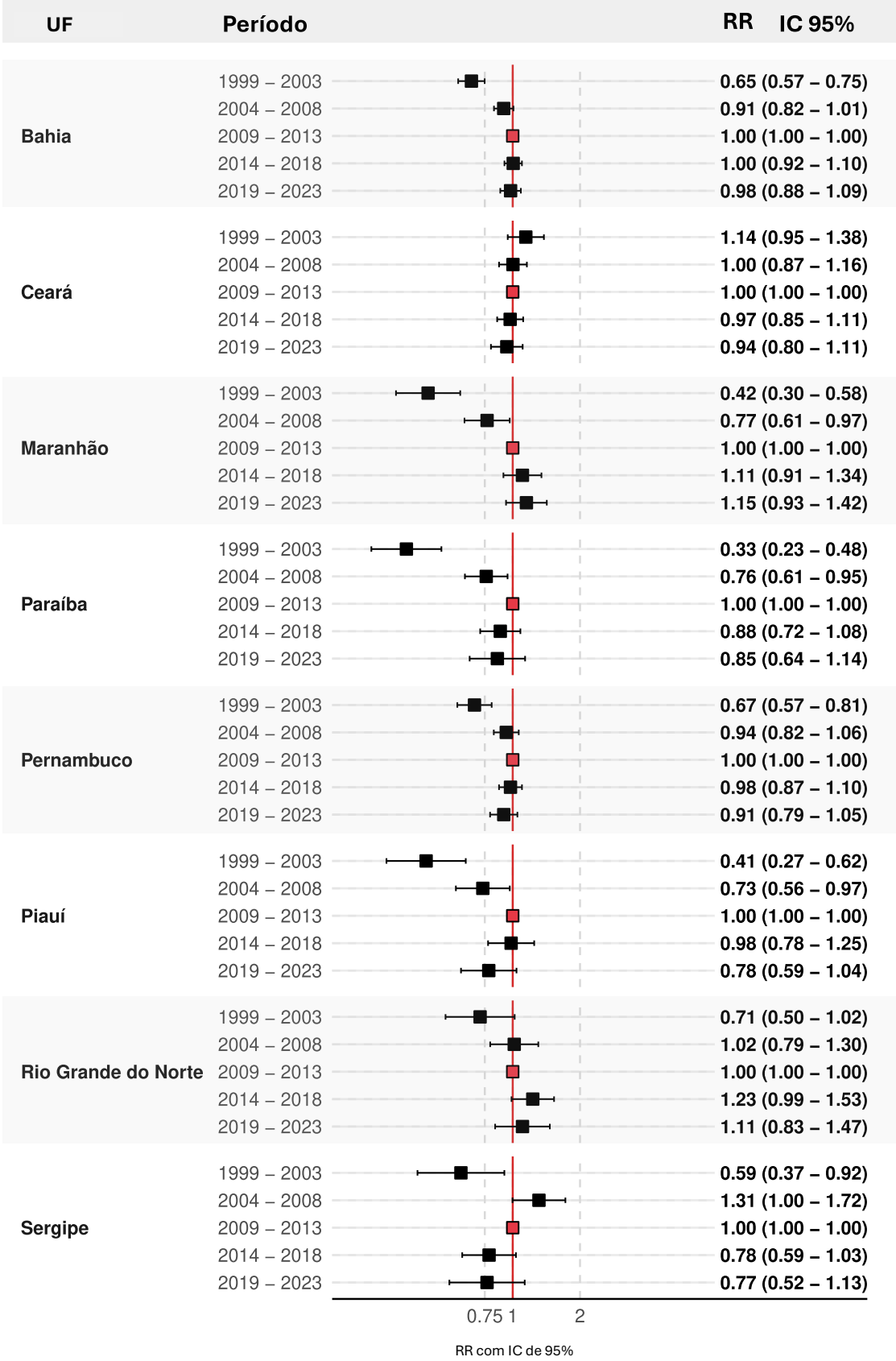
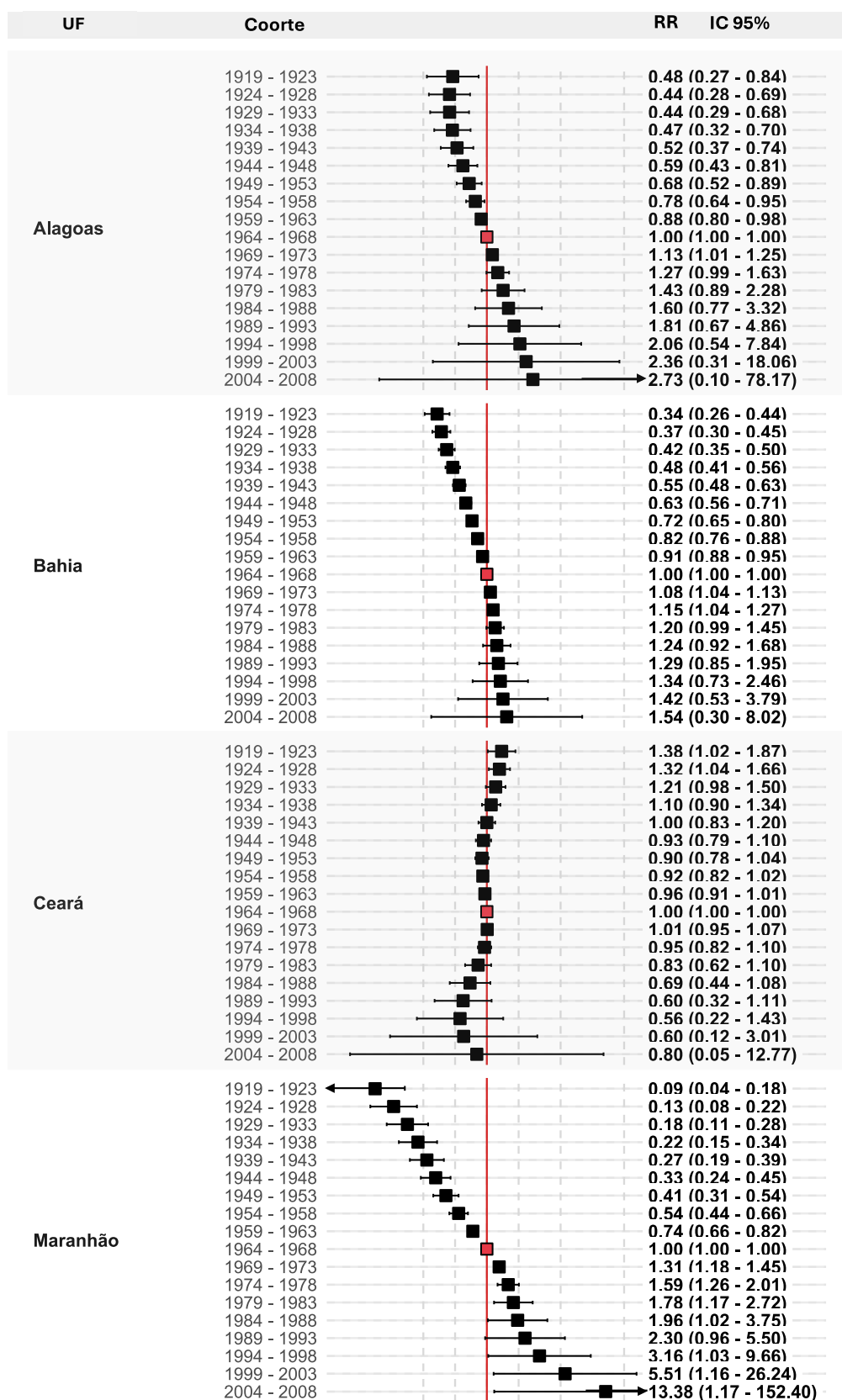


Figura 16– Risco de óbito por CO nos períodos entre 1999-2023. Região Nordeste, 1999-2023.

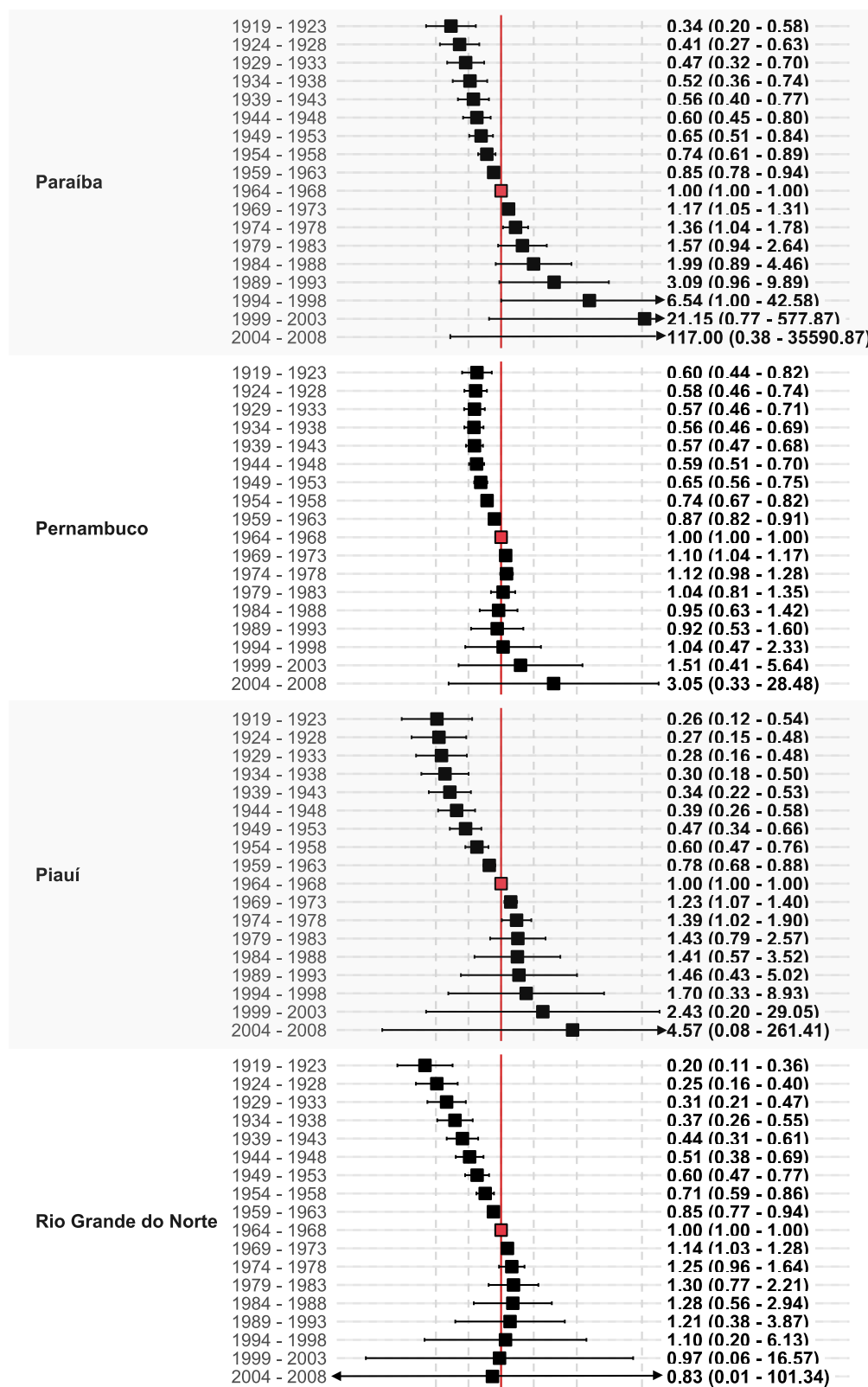


Fonte: Autoria própria (2026).

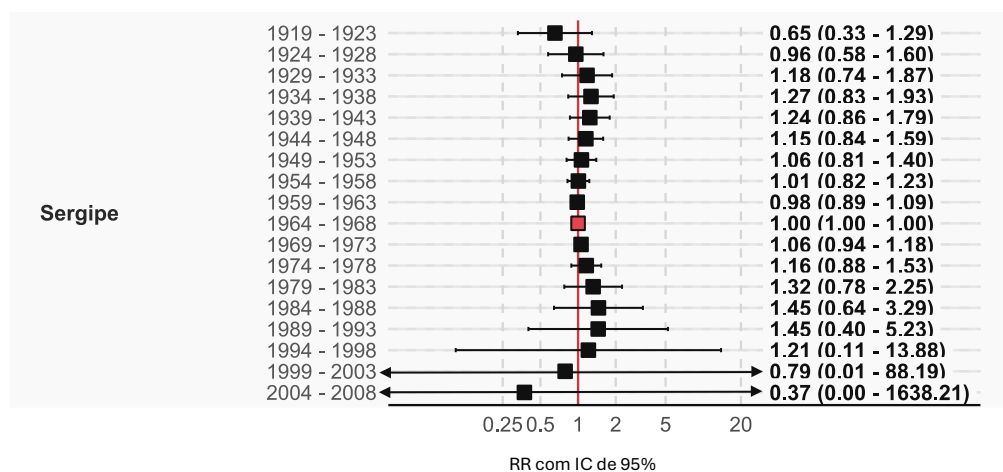
Figura 17– Risco de óbito por CO para as coortes nascidas entre 1919-2008. Região Nordeste, 1999-2023.



(continua)



(continua)



Intervalos de confiança amplos como nos casos de Sergipe, Rio Grande do Norte, Piauí, Paraíba e Maranhão, podem ser explicados pelo baixo número de óbitos nas idades para as idades mais jovens nos últimos períodos do estudo, isto é, nas coortes mais recentes.

Fonte: Autoria própria (2026).

6.6 REGIÃO NORTE

Dentre as faixas etárias compreendidas no estudo, a maior mortalidade foi observada na população com idade mais avançada (80+) para a maioria dos estados do Norte: Amazonas (TM= 7,00; IC95%: 4,43-11,07), Acre (TM= 17,09; IC95%: 6,86-42,55), Amapá (TM= 14,55; IC95%: 4,34-48,75), Pará (TM= 8,49; IC95%: 6,39-11,28), Rondônia (TM= 7,89; IC95%: 4,74-13,16) e Roraima (TM= 17,78; IC95%: 6,19-51,11). Tocantins, por sua vez, apresentou a maior mortalidade na faixa etária entre 75-79 anos (TM= 6,96; IC95%: 3,98-12,18) (Figura 18).

Foi observado, nos períodos mais recentes do estudo (2019-2023), um risco diminuído para óbito por CO no estado do Amazonas (RR = 0,70; IC 95%: 0,54 – 0,89). Neste mesmo período, Roraima apresentou um aumento do risco (RR= 2,18; IC95%: 1,14 – 4,17), assim como no Acre (RR= 1,94; IC95%: 1,05 – 3,59). O Amapá, seguindo comportamento semelhante, obteve o maior risco registrado no período entre 2014-2018 (RR = 2,22; IC95%: 1,14 – 4,30) (Figura 19).

Nas coortes de nascimento mais recentes, registrou-se um risco aumentado no estado do Amazonas, especificamente, para os nascidos entre 1989-1993 (RR= 5,40; IC95%: 1,02 – 28,55), e em Roraima para a coorte de 1984-1988 (RR= 13,17; IC95%: 1,16 – 150,11) em relação as coortes de referência. No sentido oposto, observou-se que Rondônia obteve um risco diminuído para as coortes entre 1984-1988 (RR= 0,12; IC 95%: 0,02 – 0,67) (Figura 20).

Na região Norte, o modelo completo -com os efeitos da idade, do período e da coorte- representou o melhor ajuste para o estado do Amazonas. No Pará e em Rondônia, os modelos Idade-Coorte foram os mais adequados. Enquanto que no Tocantins, em Roraima e no Amapá, o modelo isolado com Idade foi o que melhor se adequou (Tabela 9).

Tabela 9– Efeito da idade, do período e da coorte nas unidades federativas da região Norte do Brasil (1999-2023)

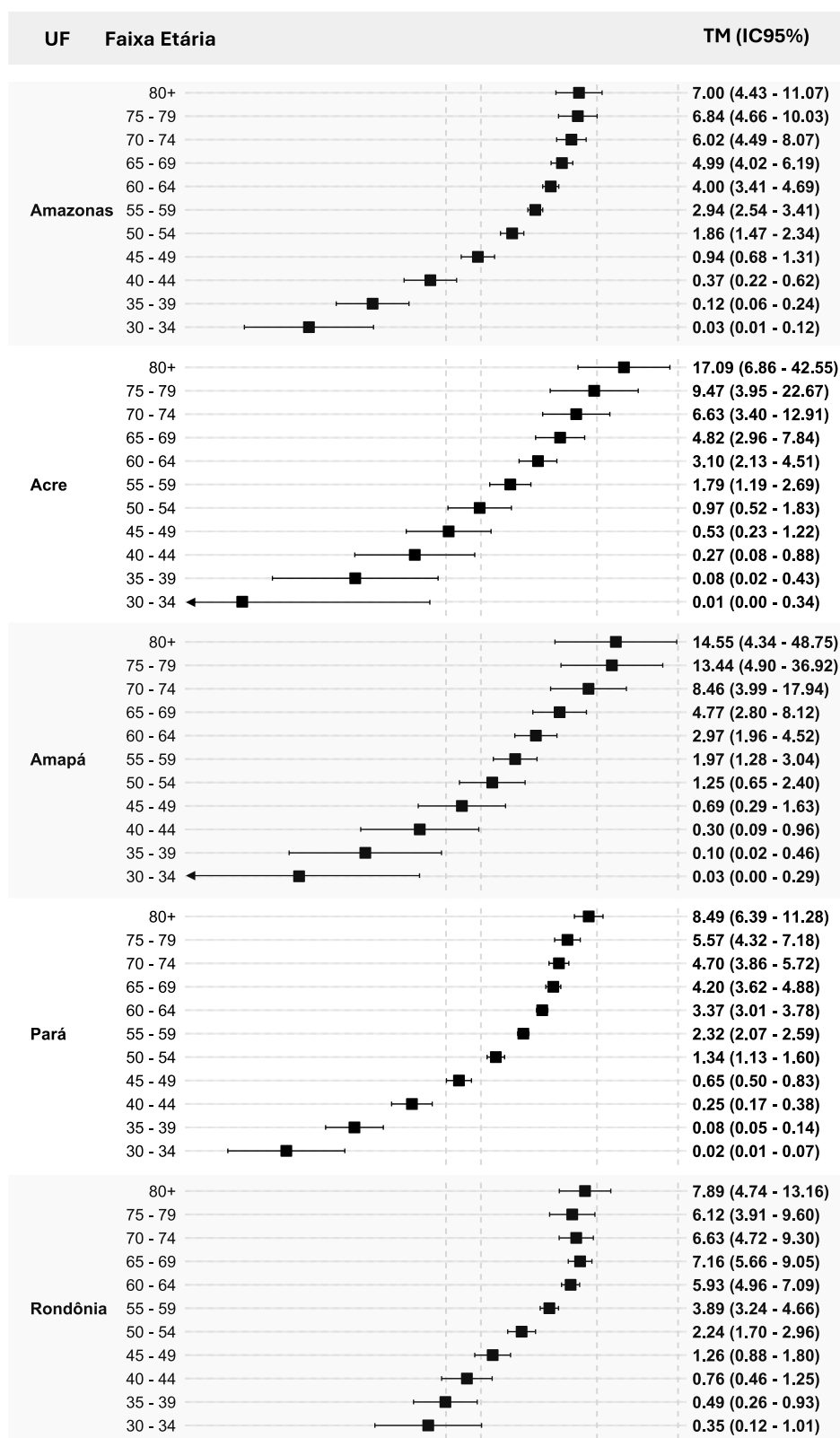
Modelo	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P	G. L.	D.R.	P
	AM			PA			RO			TO		
Age	49	55,74	NA	49	90,23	NA	49	57,77	NA	49	59,12	NA
Age-drift	48	54,90	0,36	48	89,85	0,54	48	53,84	0,05	48	55,15	0,05
Age-Cohort	44	52,36	0,64	44	76,08	<0,01	44	37,09	<0,01	44	47,77	0,12
Age-Period-Cohort	41	35,90	<0,01	41	68,35	0,05	41	34,57	0,47	41	44,03	0,29
Age-Period	45	41,07	0,27	45	80,30	0,02	45	51,30	<0,01	45	51,32	0,12
Age-drift	48	54,90	<0,01	48	89,85	0,02	48	53,84	0,47	48	55,15	0,28
	RR			AP			AC					
Age	49	72,86	NA	49	45,09	NA	49	60,30	NA			
Age-drift	48	67,31	0,02	48	39,47	0,02	48	58,91	0,24			
Age-Cohort	44	62,21	0,28	44	38,54	0,92	44	54,97	0,41			
Age-Period-Cohort	41	59,89	0,51	41	33,98	0,21	41	51,73	0,36			
Age-Period	45	64,26	0,36	45	35,13	0,89	45	55,03	0,51			
Age-drift	48	67,31	0,38	48	39,47	0,23	48	58,91	0,27			

G.L.: Graus de Liberdade | D.R.: *Deviance* dos Resíduos | P: Valor P

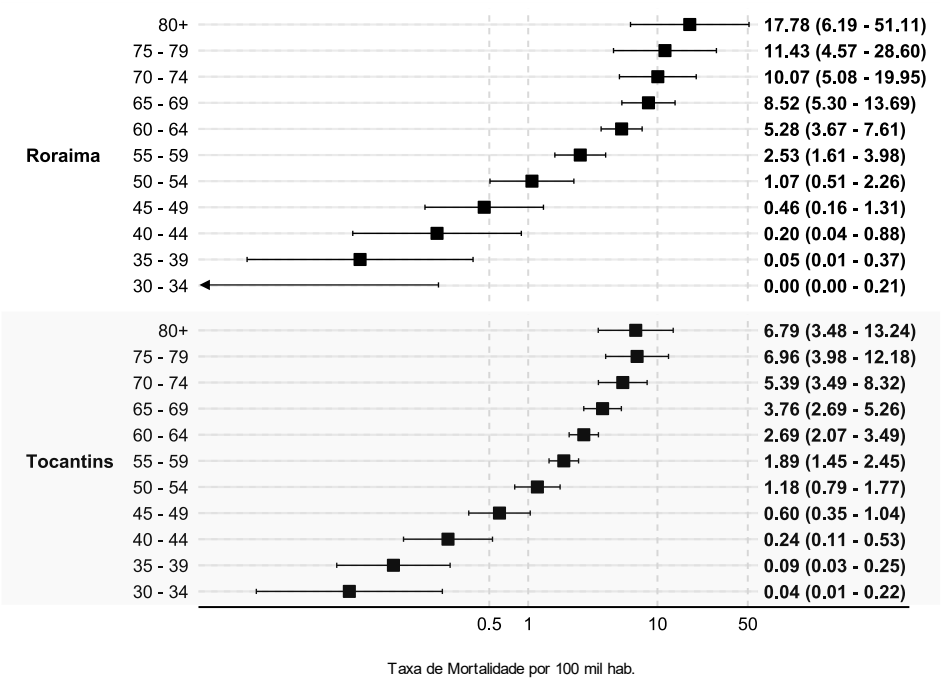
Padronização *beta splines* considerando uma distribuição de Poisson.

Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 18– Taxa de mortalidade por CO para as faixas etárias entre 30 e 80+ anos. Região Norte, 1999-2023.

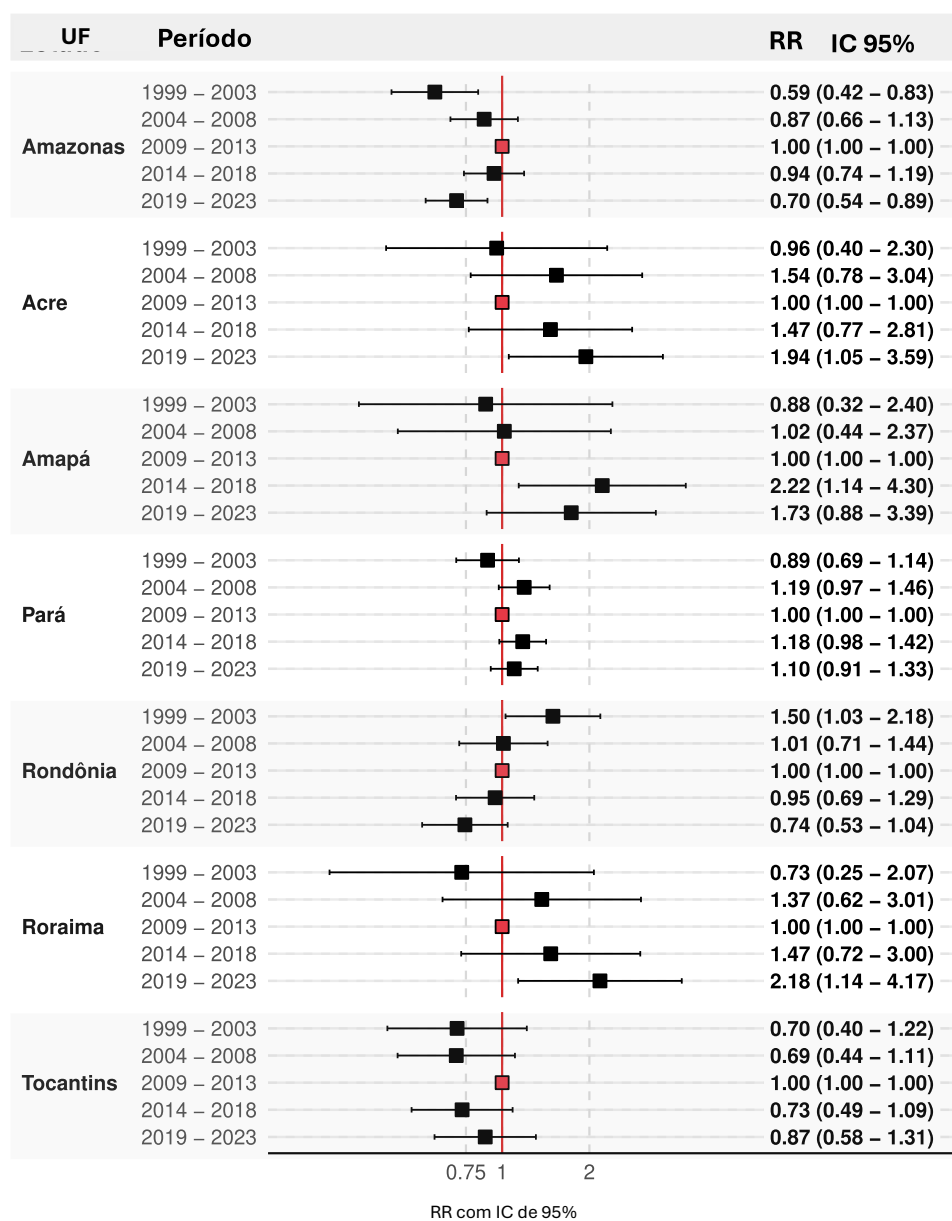


(continua)



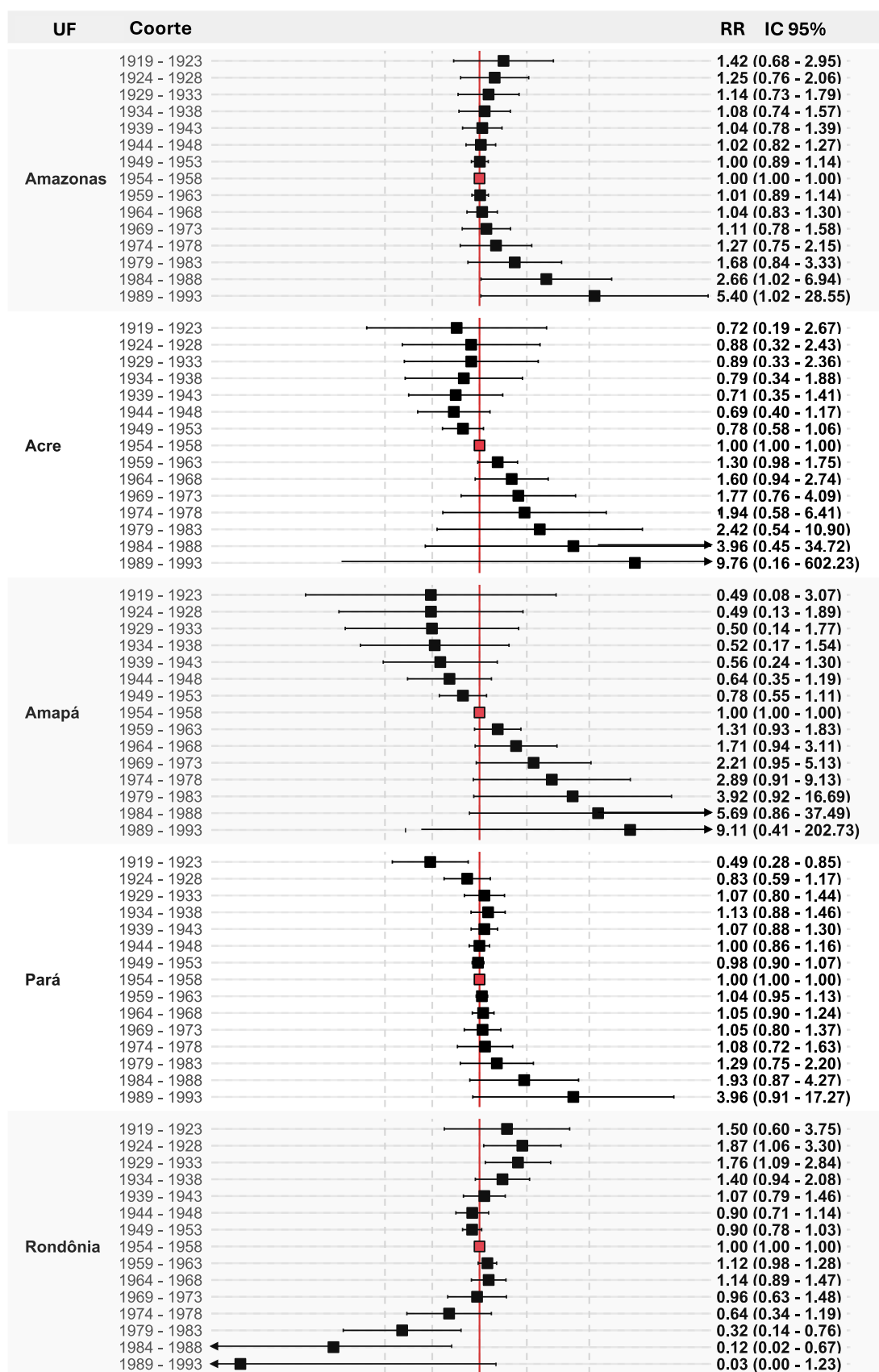
Fonte: Autoria própria (2026)

Figura 19– Risco de óbito por CO nos períodos entre 1999-2023. Região Norte, 1999-2023.

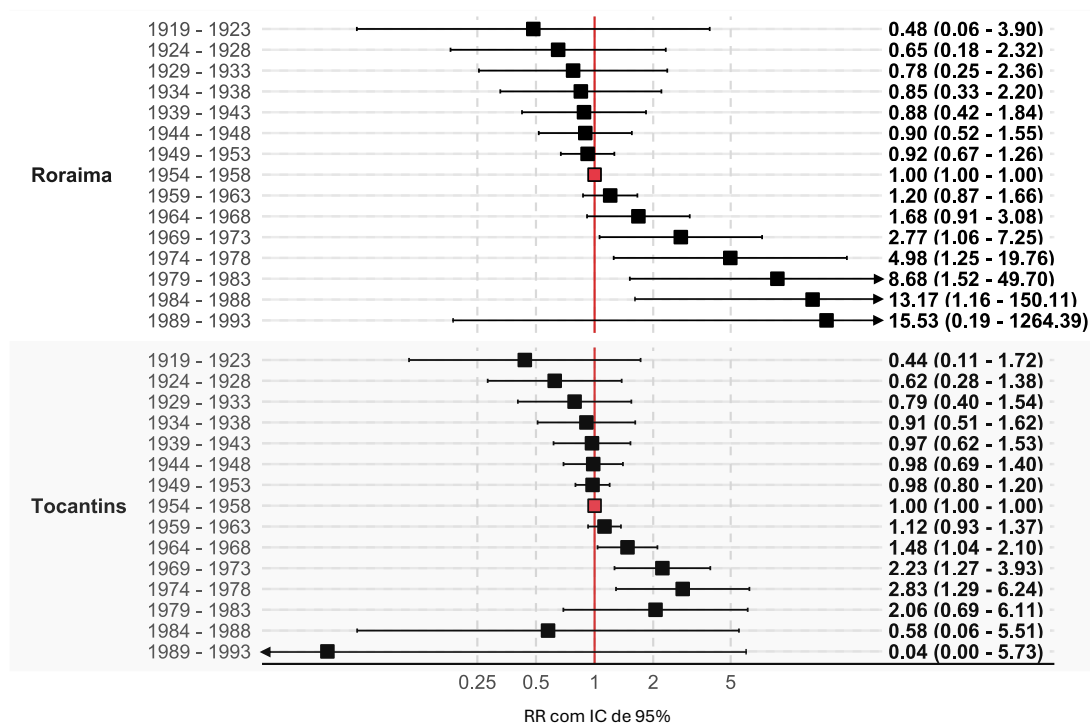


Fonte: Autoria própria (2026).

Figura 20– Risco de óbito por CO para as coortes nascidas entre 1919-1993. Região Norte, 1999-2023.



(continua)



Intervalos de confiança amplos como nos casos de Roraima, Amapá e Acre podem ser explicados pelo baixo número de óbitos nas idades para as idades mais jovens nos últimos períodos do estudo, isto é, nas coortes mais recentes.

Fonte: Autoria própria (2026).

7 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a analisar os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento sobre a mortalidade por câncer de orofaringe para todos os estados brasileiros. Com base nos resultados, foi possível identificar grande heterogeneidade nos efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento mesmo entre estados de uma mesma região. Detectou-se um aumento do risco para óbito por CO nos períodos recentes em unidades federativas da região Norte (Amapá, Acre e Roraima). Nas coortes recentes, o risco aumentou em UF das regiões Norte (Amazonas e Roraima) e Nordeste (Maranhão). Por outro lado, observou-se efeito protetor nas coortes recentes em estados do Sul (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul), do Sudeste (Rio de Janeiro e São Paulo), do Centro Oeste (Mato Grosso) e do Norte (Rondônia). Entretanto, em todos esses estados, com exceção de Paraná e Rondônia, notou-se uma redução do efeito protetor nas últimas coortes estudadas.

Em todos os estados analisados, identificou-se a ocorrência do efeito idade, gerando um aumento da mortalidade em idades mais avançadas. Este achado é esperado para neoplasias como o CO, devido à forte associação com o envelhecimento e com o efeito cumulativo da exposição a carcinógenos, como o tabaco e álcool, que incrementam o potencial de malignização com o passar dos anos sob exposição (Szklo; Nieto, 2019).

Dessa forma, supõe-se que o aumento do risco nas coortes recentes e a diminuição do efeito protetor nas UF e no Brasil estejam associados a uma proporção crescente de CCP associados a infecção pelo HPV. Os dados obtidos são consistentes com estudos prévios que demonstram aumento do risco no Brasil, concentrado nas regiões Norte e Nordeste (Abreu; Latorre; Curado, 2026; Perea *et al.*, 2018; Perea; Antunes; Peres, 2021).

O padrão de risco elevado em coortes mais recentes se assemelha ao efeito identificado nos EUA, Cingapura, Suécia e outros países europeus, onde este aumento foi atribuído à associação entre infecção pelo HPV com cânceres de cabeça e pescoço (Chaturvedi *et al.*, 2011, 2013; Ghazawi *et al.*, 2020; Louie; Mehanna; Sasieni, 2015; Näsman *et al.*, 2009). Tem-se verificado que os países desenvolvidos e industrializados são os principais a evidenciar essa transição epidemiológica, comparável a uma epidemia, na qual o CO se torna o principal câncer associado ao HPV, suplantando o câncer de colo de útero, mais prevalente em países em desenvolvimento.

No Brasil, as taxas de infecção pelo HPV em região genital têm se demonstrado elevadas, principalmente nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte, que apresentaram prevalências de 58,09%, 56,46% e 53,54%, respectivamente (Wendland, 2020). Isso se deve a

mudanças no comportamento sexual, com maior ênfase após a década 1980 (Gomes; Lopes, 2022; Liu *et al.*, 2015; Techasrivichien *et al.*, 2016). Os seguintes fatores estão mais associados a uma maior exposição viral: 1) maior disseminação da prática de sexo oral; 2) maior número de parceiros sexuais; 3) Idades precoces de iniciação sexual – em média 17,3 anos no Brasil (16,4 para homens e 18,1 para mulheres) (Hammarstedt *et al.*, 2006; Roberts, 2005). Uma vez que já foi demonstrada causalidade entre infecção pelo HPV e CO (D’Souza *et al.*, 2007b; Gillison, 2000; Münger *et al.*, 2004), sugere-se que comportamentos sexuais de risco e uma maior exposição ao HPV, foram os responsáveis pelo aumento do risco de óbito por CO em alguns dos estados brasileiros.

Entretanto, ainda que a infecção pelo HPV justifique o surgimento CCP em pessoas que não possuem os fatores de risco clássicos (tabagismo e etilismo), a maior parte dos casos desta neoplasia no Brasil ainda é atribuída a esses agentes (De Martel *et al.*, 2017; López *et al.*, 2014). No território brasileiro, o impacto dos fatores clássicos tem diminuído nas últimas décadas, principalmente a partir de 1980 (Malta *et al.*, 2014). Primeiramente, as taxas de tabagismo têm diminuído como fruto de políticas públicas, indo de uma prevalência de 15,7% em 2006 para 9,8% em 2019 (Brasil, 2020), classificando a exposição como uma das mais baixas do mundo (Giovino *et al.*, 2012; Malta *et al.*, 2015). Esses resultados promissores são fruto de políticas de regulação que desestimulam a venda dos produtos à base de nicotina, que taxam esses produtos com impostos e que regulam ambientes livres de tabaco, a exemplo da Lei N° 12.546/2011 (Brasil, 2011; Malta *et al.*, 2014). Além disso, esse avanço também é responsabilidade de medidas que visaram expandir o tratamento para esta dependência no SUS, a exemplo da Portaria 571/2013 (Brasil, 2013).

Quanto ao resultado das políticas de restrição para bebidas alcóolicas no Brasil, diferentemente do tabaco, verifica-se incremento da prevalência do consumo abusivo de álcool, de 15,7% em 2006 e 18,8% em 2019 (Brasil, 2020), assim como houve aumento da quantidade do consumo per capita no período, indo de 7,0L/ano em 2000 para 9,4L/ano em 2022, ocupando a 28ª Colocação dentre todos os países (WHO, 2025). Dessa forma, atribui-se o risco diminuído em coortes mais jovens, evidenciada principalmente no Sul e Sudeste, ao sucesso parcial no controle desses carcinógenos, especialmente do tabaco.

O efeito de Período, marcado pela redução do risco em períodos recentes, principalmente em UF das regiões Sul e Sudeste, representa alterações na mortalidade por CO que atingiram toda a população a despeito da idade ou coorte de nascimento. Dessa forma, pode-se supor que estes achados estejam relacionados a uma melhor resposta terapêutica no tratamento (compatível com os CO associados ao HPV) ou ainda a um acesso precoce e mais

amplo ao tratamento. Em contrapartida, o aumento do risco em períodos recentes, que se concentrou em UF da região Norte, pode representar um maior alcance diagnóstico com a identificação de novos casos nas diversas faixas etárias.

Diferentemente de outras abordagens em estudos ecológicos observacionais, neste caso, foi possível decompor as variações na epidemiologia do CO de forma a indicar os componentes mais associados com o desfecho morte, dentre os efeitos da idade, do período e da coorte. Essa vantagem permite, particularmente, registrar qual a geração responsável por alterações na mortalidade de uma doença, evitando, portanto, confundidores como alterações na pirâmide etária da população.

Dessa forma, entende-se que o Brasil é alvo da transição epidemiológica nos cânceres de orofaringe. Esse enquadramento permite extrapolar repercussões clínicas e redirecionar recursos no investimento do tratamento desta neoplasia.

As metas da OMS para vacinação contra o HPV visam uma cobertura vacinal de 90% para meninas antes dos 15 anos, com o propósito de erradicação do câncer de colo de útero (WHO, 2021). O Brasil ainda não atingiu a cobertura vacinal alvo, estando com 85,8% das meninas vacinadas e somente 74,2% dos meninos entre 9 e 14 anos (Brasil, 2025), apesar de ultrapassar a média global de 63% (WHO, 2026). Acredita-se que esse resultado subótimo seja consequência da disseminação de desinformação, da baixa taxa de alfabetização, do baixo número de campanhas de vacinação e do desconhecimento sobre a transmissão do HPV. Entretanto, políticas de expansão da cobertura, voltadas para a vacinação de resgate, já têm sido implementadas, ainda que esteja limitada a faixa etária entre 14 e 19 anos, não contemplando totalmente a população com potencial benefício dessa imunização, isto é, adultos com menos de 26 anos. Além disso, é crucial salientar que, no Brasil, a vacina tetravalente (proteção para os subtipos 6,11,16,18) já é disponibilizada pelo PNI (Programa Nacional de Imunização). Outros países já implementaram a vacina nonavalente, com proteção para os subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (Petrosky *et al.*, 2015), garantindo, portanto, imunização para subtipos oncogênicos já presentes em amostras de CO HPV-positivos no Brasil.

Outrossim, devido às divergências em etiologia, sobrevida e resposta ao tratamento, urge a identificação dos casos de CO HPV-positivo, prática ainda incomum na maioria dos centros (Sullivan *et al.*, 2017). Essa classificação, feita pela testagem de p16 nas amostras de biópsia, possibilita uma melhor avaliação prognóstica e terapêutica, já que o prognóstico de tais pacientes é mais favorável, mesmo em contextos de metástases regionais, diferentemente do CO HPV-negativo. A melhor resposta à Radioterapia e à Quimioterapia também possibilita uma

desintensificação terapêutica, poupando esses sujeitos submetidos ao tratamento de efeitos colaterais, sem diminuir as taxas de cura (Miles *et al.*, 2024).

Esses resultados foram interpretados considerando que a qualidade dos dados não foi homogênea entre os estados. No Norte e no Centro-Oeste, os intervalos de confiança amplos indicam menor precisão nas estimativas do risco. Esse efeito está possivelmente associado ao sub-registro dos óbitos e erros na classificação nesses estados, principalmente ao tratar das unidades da região Norte (Rebouças *et al.*, 2025). Apesar de disparidades na qualidade dos dados no Norte e Nordeste, a qualidade dos registros do SIM tem melhorado nas últimas décadas, variando entre as classificações excelente e boa dentre as UF, principalmente ao avaliar a completude dos dados de idade e sexo no caso de neoplasias (Costa *et al.*, 2022; Rebouças *et al.*, 2025). Considerando que os dados de mortalidade possuem maior confiabilidade e também a ampla cobertura das estatísticas brasileiras, essas informações garantem maior segurança quanto a qualidade dos dados avaliados.

É crucial saber que os dados presentes nessa amostra não representam necessariamente casos de CO em que o HPV é a etiologia responsável, tampouco única, a exemplo de Taiwan que justifica o aumento dos casos devido ao consumo de Noz-de-areca (Ho *et al.*, 2002). Essa imprecisão se deve a pesquisas ainda limitadas, no Brasil e no mundo, quanto à presença de DNA viral em amostras de CO ou de outros indícios de coinfeção. Além disso, nota-se a presença do problema da identificação, que impossibilita a separação completa das variáveis idade, período e coorte. Nesta pesquisa, optou-se pelo método de Carstensen para contornar esse problema, método utilizado de forma ampla para análises Idade-Período-Coorte, para este e outros cânceres. Embora os dados não discriminem a etiologia por HPV, o método de Carstensen permite isolar o efeito de coorte que fortalece a hipótese de etiologia viral no Brasil, frente a queda dos fatores de risco clássicos.

Nesse sentido, a indisponibilidade de dados referentes ao tabagismo, etilismo e hábitos sexuais de risco no registro de óbitos utilizado também interferiu, impossibilitando maior detalhamento dos sujeitos sob risco. Logo, é fundamental o entendimento de que não é possível inferir causalidade, já que se trata de pesquisa ecológica, sob risco de incorrer em falácia ecológica caso o uso dos dados de agrupamentos populacionais seja utilizado para discernir a contribuição da infecção pelo HPV à nível individual.

Esses dados, portanto, suportam a necessidade de ampliação da pesquisa por material genético do HPV em amostras de cânceres na orofaringe a fim de possibilitar análise ampla do seu papel como agente oncogênico nos CCP nos estados brasileiros. Além disso, reforçam a importância da vacinação contra cepas oncogênicas do HPV como estratégia de saúde pública

para conter a transição epidemiológica, já evidente em outros países, mas ainda incipiente no Brasil.

8 CONCLUSÃO

Os efeitos da idade, do período e da coorte ocorreram de forma heterogênea entre as regiões brasileiras e, marcadamente, entre estados de uma mesma região. Enquanto as coortes mais jovens do Sul e Sudeste apresentaram diminuição do risco, possivelmente associado ao sucesso no controle do tabagismo, estados do Norte e Nordeste, e exceções como Minas Gerais, seguiram em sentido contrário.

Assim, o risco aumentado para óbito por câncer de orofaringe nas coortes mais recentes, pode ser devido à associação dos cânceres de orofaringe, no Brasil, com a infecção por subtipos carcinogênicos do HPV, marcadamente o HPV16 e HPV18. Dessa forma, é crucial a manutenção e a expansão de programas de vacinação contra o HPV como estratégia preventiva. Além disso, é essencial a manutenção e o incremento dos investimentos em políticas de saúde bucal, não só visando identificação precoce das lesões malignas, mas também visando a promoção de educação para a população, com ampla divulgação dos fatores de risco e dos meios de prevenção, que incluem a educação sexual.

REFERÊNCIAS

- ABREU, M. D. *et al.* Overall and disease-free survival in patients with HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer. **einstein (São Paulo)**, v. 23, p. eAO1525, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2025AO1525
- ABREU, M. D.; LATORRE, M. D. R. D. D. O.; CURADO, M. P. Head and neck cancer mortality by gender, region and ethnicity: a population-based study in Brazil. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 53, p. 101306, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101306>
- ARROYO MÜHR, L. S. *et al.* The International Human Papillomavirus Reference Center: Standardization, collaboration, and quality assurance in HPV research and diagnostics. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 12, p. e29332, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.29332>
- AULUCK, A. *et al.* Socio-economic deprivation: a significant determinant affecting stage of oral cancer diagnosis and survival. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, p. 569, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2579-4>
- BETIOL, J. C. *et al.* Prevalence of human papillomavirus types and variants and p16INK4a expression in head and neck squamous cells carcinomas in São Paulo, Brazil. **Infectious Agents and Cancer**, v. 11, n. 1, p. 20, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0067-8>
- BLOMBERG, M. *et al.* Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: Focus on human papillomavirus associated sites. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 3, p. 733–741, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.25699>
- BOSETTI, C. *et al.* Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. **International Journal of Cancer**, v. 147, n. 4, p. 1040–1049, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.32871>
- BRASIL. **Lei nº 12.546, de 14 de dezembro de 2011.** Institui o Regime Especial de Reintegração de Valores Tributários para as Empresas Exportadoras (Reintegra); [...] altera a Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996, 2011.
- BRASIL. **PORTARIA Nº 571, DE 5 DE ABRIL DE 2013.** Atualiza as diretrizes de cuidado à pessoa tabagista no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas do Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências., 2013.
- BRASIL. **Vigitel Brasil 2019.** vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 ed. Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2020.
- BRASIL. **Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2006-2023: tabagismo e consumo abusivo de álcool.** Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Coortes Vacinais: Papilomavírus Humano (HPV) – Monitoramento e Cobertura 2025.** Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2025. *E-book*. Disponível em:

https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_HP/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_HP.html

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS: Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)**. Ministério da Saúde, 2026.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

CARPÉN, T. *et al.* Presenting symptoms and clinical findings in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer patients. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 138, n. 5, p. 513–518, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1405279>

CARSTENSEN, B. Age–period–cohort models for the Lexis diagram. **Statistics in Medicine**, v. 26, n. 15, p. 3018–3045, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/sim.2764>

CHATURVEDI, A. K. *et al.* Incidence Trends for Human Papillomavirus–Related and –Unrelated Oral Squamous Cell Carcinomas in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 4, p. 612–619, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1713>

CHATURVEDI, A. K. *et al.* Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 32, p. 4294–4301, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>

CHATURVEDI, A. K. *et al.* Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 36, p. 4550–4559, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3870>

CHATURVEDI, A. K. *et al.* Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 3, p. 262–267, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0141>

CHI, A. C.; DAY, T. A.; NEVILLE, B. W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, n. 5, p. 401–421, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21293>

CLAYTON, D.; SCHIFFLERS, E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age–period–cohort models. **Statistics in Medicine**, v. 6, n. 4, p. 469–481, 1987. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/sim.4780060406>

COLPANI, V. *et al.* Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 2, p. e0229154, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229154>

CONWAY, D. I. *et al.* Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries: INHANCE consortium pooled analysis. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. 1125–1139, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.29063>

COSTA, A. C. D. O. *et al.* Análise da qualidade da informação sobre óbitos por neoplasias no Brasil, entre 2009 e 2019. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 25, p. e220022, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720220022.2>

DAHLSTRAND, H. *et al.* Human Papillomavirus Accounts both for Increased Incidence and Better Prognosis in Tonsillar Cancer. **Anticancer Research**, v. 28, n. 2B, p. 1133, 2008.

DALIANIS, T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy. **International Journal of Oncology**, v. 44, n. 6, p. 1799–1805, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2355>

DE CAMARGO CANCELA, M. *et al.* Oral cavity cancer in developed and in developing countries: Population-based incidence. **Head & Neck**, v. 32, n. 3, p. 357–367, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hed.21193>

DE CICCIO, R. *et al.* Impact of human papillomavirus status on survival and recurrence in a geographic region with a low prevalence of HPV-related cancer: A retrospective cohort study. **Head & Neck**, v. 42, n. 1, p. 93–102, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hed.25985>

DE MARTEL, C. *et al.* Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. **International Journal of Cancer**, v. 141, n. 4, p. 664–670, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>

DE MATOS, L. L.; MIRANDA, G. A.; CERNEA, C. R. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 5, p. 554–567, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.04.001>

DESCHLER, D. G. *et al.* The “New” Head and Neck Cancer Patient—Young, Nonsmoker, Nondrinker, and HPV Positive: Evaluation. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 151, n. 3, p. 375–380, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0194599814538605>

D’SOUZA, G. *et al.* Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 19, p. 1944–1956, 2007 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065497>

D’SOUZA, G. *et al.* Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 19, p. 1944–1956, 2007 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065497>

FONSÊCA, T. C. *et al.* Global prevalence of human papillomavirus-related oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, v. 28, n. 1, p. 62, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05425-0>

GATTA, G. *et al.* Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 15, p. 2130–2143, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.043>

GHAZAWI, F. M. *et al.* Epidemiology and Patient Distribution of Oral Cavity and Oropharyngeal SCC in Canada. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 24, n. 4, p. 340–349, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1203475420915448>

GILLISON, M. L. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 9, p. 709–720, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.709>

GIOVINO, G. A. *et al.* Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. **The Lancet**, v. 380, n. 9842, p. 668–679, 2012. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61085-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61085-X)

GOMES, N. L.; LOPES, C. D. S. Panorama dos comportamentos sexuais de risco na população adulta brasileira - PNS 2019. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, p. 61, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004007>

HADDAD, R. I. **Epidemiology, staging, and clinical presentation of human papillomavirus associated head and neck cancer.** [S. l.]: UpToDate, 2023.

HAMMARSTEDT, L. *et al.* Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. **International Journal of Cancer**, v. 119, n. 11, p. 2620–2623, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.22177>

HASHIBE, M. *et al.* Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 18, n. 2, p. 541–550, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0347>

HAUSEN, H. Z. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 9, p. 690–698, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.690>

HECK, J. E. *et al.* Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, n. 1, p. 166–181, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyp350>

HEUER, C. Modeling of Time Trends and Interactions in Vital Rates Using Restricted Regression Splines. **Biometrics**, v. 53, n. 1, p. 161, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.2307/2533105>

HO, P. *et al.* The incidence of oropharyngeal cancer in Taiwan: an endemic betel quid chewing area. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 31, n. 4, p. 213–219, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2002.310404.x>

HOLFORD, T. R. Age–Period–Cohort Analysis. In: ARMITAGE, P.; COLTON, T. (org.). **Encyclopedia of Biostatistics**. 1. ed. [S. l.]: Wiley, 2005. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/0470011815.b2a03003>. Acesso em: 7 ago. 2024.

IARC (org.). **A review of human carcinogens. Part B: Biological agents.** Lyon: International agency for research on cancer, 2012. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 100).

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer, 2023.

LEWIS, J. S. *et al.* Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 142, n. 5, p. 559–597, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0286-CP>

LIU, G. *et al.* Trends and Patterns of Sexual Behaviors Among Adolescents and Adults Aged 14 to 59 Years, United States. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 42, n. 1, p. 20–26, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000231>

LÓPEZ, R. V. M. *et al.* Human papillomavirus (HPV) 16 and the prognosis of head and neck cancer in a geographical region with a low prevalence of HPV infection. **Cancer Causes & Control**, v. 25, n. 4, p. 461–471, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0348-8>

LOUIE, K. S.; MEHANNA, H.; SASIENI, P. Trends in head and neck cancers in England from 1995 to 2011 and projections up to 2025. **Oral Oncology**, v. 51, n. 4, p. 341–348, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.002>

MALTA, D. C. *et al.* A implementação das prioridades da Política Nacional de Promoção da Saúde, um balanço, 2006 a 2014. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 11, p. 4301–4312, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320141911.07732014>

MALTA, D. C. *et al.* Uso e exposição à fumaça do tabaco no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 239–248, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200006>

MARUR, S. *et al.* HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 8, p. 781–789, 2010. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70017-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70017-6)

MCDONALD, J. T. *et al.* The relationship between survival and socio-economic status for head and neck cancer in Canada. **Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery**, v. 43, n. 1, p. 2, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1916-0216-43-2>

MCILWAIN, W. R. *et al.* Initial Symptoms in Patients With HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Cancer. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 140, n. 5, p. 441, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.141>

MEIRA, K. C. *et al.* Efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer do colo uterino. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 2, p. 274–282, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004253>

MENEZES, F. D. S. *et al.* The emerging risk of oropharyngeal and oral cavity cancer in HPV-related subsites in young people in Brazil. **PLOS ONE**, v. 15, n. 5, p. e0232871, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232871>

MENEZES, F. D. 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, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105177>

MENEZES, F. D. S. *et al.* Survival inequalities in head and neck cancers: A hospital-based cohort study. **Head & Neck**, v. 45, n. 9, p. 2377–2393, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hed.27433>

MILES, B. A. *et al.* **Treatment of human papillomavirus associated oropharyngeal cancer**. [S. l.]: UpToDate, 2024.

MÜNGER, K. *et al.* Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. **Journal of Virology**, v. 78, n. 21, p. 11451–11460, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.21.11451-11460.2004>

NÄSMAN, A. *et al.* Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: An epidemic of viral-induced carcinoma? **International Journal of Cancer**, v. 125, n. 2, p. 362–366, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.24339>

NDIAYE, C. *et al.* HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 12, p. 1319–1331, 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70471-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70471-1)

OGUEJIOFOR, K. K. *et al.* The Prognostic Significance of the Biomarker p16 in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. **Clinical Oncology**, v. 25, n. 11, p. 630–638, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2013.07.003>

OLTHOF, N. C. *et al.* Next-generation treatment strategies for human papillomavirus-related head and neck squamous cell carcinoma: where do we go? **Reviews in Medical Virology**, v. 22, n. 2, p. 88–105, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.714>

PALEFSKY, J. M. **Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer**. [S. l.]: UpToDate, 2024.

PERDOMO, S. *et al.* Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. **Cancer Epidemiology**, v. 44, p. S43–S52, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.012>

PEREA, L. M. E. *et al.* Tendência de mortalidade por câncer de boca e faringe no Brasil no período 2002-2013. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, p. 10, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000251>

PEREA, L. M. E.; ANTUNES, J. L. F.; PERES, M. A. Mortalidade por câncer de boca e orofaringe: efeito idade-período-coorte, Brasil, 1983–2017. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, p. 72, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003093>

PETITO, G. *et al.* Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 83, n. 1, p. 38–44, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.01.004>

PETROSKY, E. *et al.* **Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices**. 2015.

- PIÑA, A. R. *et al.* Human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas from Guatemala and Brazil. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 121, n. 4, p. 412–418, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.12.002>
- POON, C. S.; STENSON, K. M. **Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer**. [S. l.]: UpToDate, 2024.
- PORTES, L. H. *et al.* A Política de Controle do Tabaco no Brasil: um balanço de 30 anos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 6, p. 1837–1848, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.05202018>
- RAGIN, C. C. R.; TAIOLI, E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. **International Journal of Cancer**, v. 121, n. 8, p. 1813–1820, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.22851>
- REBOUÇAS, P. *et al.* Avaliação da qualidade do Sistema Brasileiro de Informações sobre Mortalidade (SIM): uma scoping review. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 30, n. 1, p. e08462023, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232025301.08462023>
- ROBERTS, C. Genital herpes in young adults: changing sexual behaviours, epidemiology and management. **Herpes : the journal of the IHMF**, England, v. 12, n. 1, p. 10–14, 2005.
- SANTOS, J. G. C.; DIAS, J. M. G. Vaccination public against human papillomavirus in Brazil. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20180004>. Acesso em: 18 fev. 2025.
- SEGATELI, L. *et al.* Tendência Temporal da Mortalidade por Câncer de Boca e Faringe no Brasil, 2004 a 2023. **Saúde Coletiva (Barueri)**, v. 16, n. 102, p. 18138–18157, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2025v16i102p18138-18157>
- SHNITMAN MAGAL, S. *et al.* Induction of apoptosis in human keratinocytes containing mutated p53 alleles and its inhibition by both the E6 and E7 oncoproteins. **International Journal of Cancer**, v. 75, n. 1, p. 96–104, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19980105\)75:1%3C96::AID-IJC15%3E3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19980105)75:1%3C96::AID-IJC15%3E3.0.CO;2-B)
- SICHERO, L. *et al.* Detection of serum biomarkers of HPV-16 driven oropharynx and oral cavity cancer in Brazil. **Oral Oncology**, v. 149, p. 106676, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106676>
- SMEETS, S. J. *et al.* Genome-wide DNA copy number alterations in head and neck squamous cell carcinomas with or without oncogene-expressing human papillomavirus. **Oncogene**, v. 25, n. 17, p. 2558–2564, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209275>
- STURGIS, E. M.; ANG, K. K. The Epidemic of HPV-Associated Oropharyngeal Cancer Is Here: Is It Time to Change Our Treatment Paradigms? **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 9, n. 6, p. 665–673, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2011.0055>
- SULLIVAN, B. O. *et al.* Oropharynx p16-positive Cancer. In: **AJCC Cancer Staging Manual**. In: AMIN, M. B. *et al.* 8. ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer; Springer, 2017. (cap. 10). p. 113–121.

SZKLO, M.; NIETO, F. J. **Epidemiology: beyond the basics**. Fourth edition ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2019.

TAM, S. *et al.* The epidemiology of oral human papillomavirus infection in healthy populations: A systematic review and meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 82, p. 91–99, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.005>

TECHASRIVICHIE, T. *et al.* Changes in Sexual Behavior and Attitudes Across Generations and Gender Among a Population-Based Probability Sample From an Urbanizing Province in Thailand. **Archives of Sexual Behavior**, v. 45, n. 2, p. 367–382, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10508-014-0429-5>

VAN DYNE, E. A. *et al.* Trends in Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 1999–2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 67, n. 33, p. 918–924, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6733a2>

VOLPATO, G. L. **Guia prático para redação científica**. Botucatu-SP: Best Writing, 2015.

WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4–5, p. 309–316, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002>

WENDLAND, E. M. D. R. **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-BRASIL) - 2015-2017**. [S. l.]: Hospital Moinhos de Vento, 2020.

WHO. **Estrategia Mundial para Acelerar la Eliminación Del Cáncer Del Cuello Uterino Como Problema de Salud Pública**. 1st ed ed. Geneva: World Health Organization, 2021.

WHO. **World Development Indicators: Total alcohol per capita (>= 15 years of age) consumption (litres of pure alcohol)**. , 2025. Disponível em: <https://data.who.int/indicators/i/EF38E6A/EE6F72A?m49=076>. Acesso em: 18 dez. 2025.

WHO. **HPV Dashboard: HPV vaccine first dose programme coverage 2024**. Geneva: World Health Organization, 2026. *E-book*. Disponível em: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard)

YETE, S.; D’SOUZA, W.; SARANATH, D. High-Risk Human Papillomavirus in Oral Cancer: Clinical Implications. **Oncology**, v. 94, n. 3, p. 133–141, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000485322>

ZHANG, Y.; FAKHRY, C.; D’SOUZA, G. Projected Association of Human Papillomavirus Vaccination With Oropharynx Cancer Incidence in the US, 2020-2045. **JAMA Oncology**, v. 7, n. 10, p. e212907, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2907>