



## **SENESCÊNCIA CELULAR E INFLAMMAGING NO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: NOVAS PERSPECTIVAS SOBRE CARCINOGENESE E PROGRESSÃO TUMORAL**

**Kethllen Stephanie Beranger<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Doutoranda pela Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, Brasil  
(beranger@mx2.unisc.br)

**Resumo:** O câncer de cabeça e pescoço está relacionado a fatores clássicos, como tabagismo, etilismo e HPV, mas também ao envelhecimento biológico. Esta revisão narrativa aborda o papel da imunossenescência, do inflammaging e da senescência celular na carcinogênese e progressão tumoral. Esses processos favorecem inflamação crônica, evasão imunológica e resistência terapêutica, destacando novos biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos.

**Palavras-chave:** Câncer de Cabeça e Pescoço; Senescência Celular; Imunossenescência; Inflamação; Carcinogênese.

### **INTRODUÇÃO**

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) compreende um grupo heterogêneo de neoplasias que acometem a cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais e glândulas salivares. Mundialmente, esse conjunto de tumores está entre os mais frequentes, representando importante causa de morbidade e mortalidade. Estudos epidemiológicos indicam aumento da incidência em diversos países, especialmente em tumores relacionados à orofaringe, refletindo mudanças nos fatores etiológicos envolvidos na doença (GORMLEY et al., 2022). No Brasil, as estimativas mais recentes do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam crescimento contínuo do número de casos de câncer, acompanhando o envelhecimento populacional e a maior exposição a fatores de risco ambientais e comportamentais.

Historicamente, o desenvolvimento do CCP tem sido fortemente associado ao tabagismo e ao etilismo. O consumo de derivados do tabaco expõe os tecidos da cavidade oral e das vias aerodigestivas superiores a inúmeras substâncias carcinogênicas capazes de induzir danos ao DNA, alterações epigenéticas e instabilidade genômica. Da mesma forma, o consumo excessivo de álcool potencializa esses efeitos ao aumentar a permeabilidade da mucosa e favorecer a ação de compostos carcinogênicos. Quando associados, tabaco e álcool exercem efeito sinérgico, elevando significativamente o risco de desenvolvimento de tumores de cabeça e pescoço (KOH et al., 2019; PINTO et al., 2020).



Nas últimas décadas, entretanto, observou-se uma mudança importante no perfil epidemiológico desses tumores. A infecção pelo papilomavírus humano (HPV), especialmente pelo subtipo HPV-16, passou a ser reconhecida como um dos principais fatores etiológicos dos carcinomas de orofaringe. Diferentemente dos tumores relacionados ao tabaco e ao álcool, os casos associados ao HPV frequentemente acometem indivíduos mais jovens e apresentam características moleculares e prognósticas distintas (MALAGÓN et al., 2024; PINKIEWICZ; DOROBISZ; ZATOŃSKI, 2022). Além disso, evidências sugerem que a incidência global dos tumores relacionados ao HPV continua aumentando, mesmo em regiões onde houve redução do consumo de tabaco. Isso demonstra que os fatores clássicos, embora fundamentais, não são suficientes para explicar toda a complexidade biológica do CCP.

Nesse contexto, cresce o interesse científico pela identificação de novos mecanismos biológicos capazes de influenciar a iniciação, progressão e resposta terapêutica desses tumores. Entre os processos mais investigados destacam-se o envelhecimento biológico e a inflamação crônica de baixo grau. O envelhecimento é considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de câncer, uma vez que favorece o acúmulo progressivo de alterações genéticas, epigenéticas e metabólicas ao longo da vida. Paralelamente, indivíduos idosos apresentam um estado inflamatório persistente e sistêmico, denominado *inflammaging*, caracterizado pelo aumento contínuo de mediadores pró-inflamatórios circulantes (FRANCESCHI et al., 2018).

A inflamação crônica tem sido reconhecida como um dos pilares da carcinogênese, contribuindo para proliferação celular, angiogênese, evasão imunológica e progressão tumoral. Estudos recentes demonstram que o microambiente inflamatório pode influenciar diretamente o comportamento biológico do câncer de cabeça e pescoço, favorecendo tanto o desenvolvimento quanto a disseminação da doença. Além disso, biomarcadores inflamatórios vêm sendo investigados como potenciais ferramentas prognósticas e terapêuticas, ampliando as perspectivas para uma abordagem mais individualizada do paciente oncológico (HANAHAN, 2022; GUERVILLE et al., 2022; CASTELLANO et al., 2022).

Este capítulo tem como objetivo abordar a epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço, seus principais fatores de risco e o papel do envelhecimento e da inflamação crônica no desenvolvimento e progressão da doença. Além disso, busca destacar como a compreensão desses processos pode contribuir para a identificação de novos biomarcadores, estratégias preventivas e potenciais alvos terapêuticos, favorecendo avanços no manejo clínico e no prognóstico dos pacientes.



## MATERIAL E MÉTODOS

Este capítulo foi desenvolvido por meio de consulta à literatura científica disponível em bases de dados como PubMed, SciELO e LILACS, além de documentos de órgãos oficiais de saúde, como o Instituto Nacional de Câncer (INCA) e a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Foram utilizados descritores relacionados ao câncer de cabeça e pescoço, incluindo epidemiologia, fatores de risco, tabagismo, etilismo, papilomavírus humano (HPV), envelhecimento e inflamação crônica. A busca foi realizada com foco em publicações recentes, priorizando artigos entre os anos de 2021 e 2026, além de estudos clássicos considerados relevantes para a compreensão do tema.

A seleção das referências ocorreu de forma criteriosa, considerando a relevância científica e a contribuição dos estudos para a abordagem dos aspectos epidemiológicos e biológicos do câncer de cabeça e pescoço. A análise das informações foi realizada de maneira descritiva, com integração dos principais achados da literatura.

A metodologia adotada caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de abordagem descritiva, também denominada revisão narrativa. Segundo Green, Johnson e Adams (2006) e Rother (2007), esse tipo de revisão é amplamente utilizado para a síntese de conhecimentos e contextualização de temas, permitindo uma visão abrangente do estado da arte, especialmente em áreas com ampla diversidade de evidências. Embora não siga protocolos rígidos como as revisões sistemáticas, a revisão narrativa é reconhecida como adequada para a construção teórica e discussão crítica de temas científicos, sendo amplamente empregada em capítulos de livros e textos acadêmicos de caráter formativo.

Dessa forma, a metodologia adotada assegura a consistência e a confiabilidade das informações apresentadas, permitindo uma síntese teórica coerente e alinhada ao estado atual do conhecimento científico sobre o tema.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Viver mais é uma grande conquista das últimas décadas, mas o aumento da expectativa de vida trouxe um desafio: o envelhecimento da população mundial veio acompanhado do aumento de doenças ligadas à idade, especialmente o câncer. Além de terem um risco maior de desenvolver tumores, as pessoas idosas ficam mais vulneráveis a infecções, respondem menos às vacinas, têm tratamentos oncológicos menos eficazes (principalmente a imunoterapia) e



enfrentam uma chance maior de o câncer voltar. Esse conjunto de fraquezas acontece devido à imunossenescência, que é o declínio natural e progressivo de todas as defesas do nosso sistema imunológico (PAWELEC, 2018; FULOP et al., 2021).

No passado, graças à teoria de Walford (1964), achava-se que o envelhecimento do sistema imune era apenas uma perda de força simples. Hoje, sabemos que é algo muito mais complexo: ocorre uma reorganização profunda nas nossas defesas e na forma como o corpo inflama. Há uma mudança na quantidade e no funcionamento das células de defesa, uma perda na variedade dos nossos "soldados" imunológicos e alterações permanentes na produção de substâncias que causam inflamação (FULOP et al., 2018; FULOP et al., 2021).

A partir disso, os cientistas Franceschi et al. (2018) criaram o termo *inflammaging* (uma mistura de inflamação com envelhecimento). Ele define um estado de inflamação constante, silencioso (de baixa intensidade) e que se espalha por todo o corpo conforme envelhecemos. Esse problema nasce da combinação entre as defesas fracas (imunossenescência), o acúmulo de células velhas "aposentadas", o estresse das próprias células e a ativação contínua de alarmes inflamatórios. O resultado é um desequilíbrio que deixa o corpo aberto para infecções e facilita o surgimento e o avanço de doenças crônicas, incluindo o câncer (KARPUZOGLU et al., 2025).

Quando as defesas envelhecem, a nossa "vigilância contra tumores" falha. Ocorrem alterações na quantidade e na qualidade dos linfócitos T e B (nossas principais células de defesa), o exército fica menos variado e há um aumento de substâncias inflamatórias. Tudo isso reduz a capacidade do corpo de reconhecer e destruir células que começam a virar um tumor (FULOP et al., 2018). Estudos de Akbar e Gilroy (2020) mostram que essa falha ajuda os tumores sólidos a se esconderem do sistema imune e crescerem. Além disso, Pawelec (2017; 2023) comprovou que esse envelhecimento das defesas atrapalha o sucesso de tratamentos modernos como a imunoterapia, fazendo com que pacientes idosos tenham menos benefícios clínicos com esses medicamentos.

O *inflammaging* se caracteriza por manter substâncias inflamatórias circulando pelo sangue o tempo todo, mesmo que não haja nenhuma infecção ativa. Entre esses mensageiros químicos, destacam-se a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ). Dentre eles, a IL-6 é apontada como o marcador mais forte do envelhecimento biológico. Níveis altos de IL-6 estão diretamente ligados ao aparecimento de várias doenças ao mesmo tempo, à fragilidade do idoso e a piores resultados no tratamento de tumores (TYLUTKA et al., 2024).



Esse ambiente inflamado continua ativo por causa do mau funcionamento de um "interruptor genético" chamado NF- $\kappa$ B, um dos principais controladores da inflamação no corpo. Ele fica ligado direto e manda os genes produzirem sem parar aquelas substâncias que vimos antes (IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ), criando um ciclo vicioso de inflamação. Esse processo ganha ainda mais força devido à ativação constante das defesas mais básicas do corpo, ao estresse celular, ao acúmulo de tecidos machucados e à presença de células senescentes que continuam metabolicamente ativas (ZENG et al., 2024).

A Proteína C Reativa (PCR), embora não seja a causa direta da inflamação, funciona como um termômetro no laboratório. Níveis altos de PCR no sangue mostram que essa inflamação silenciosa e contínua está acontecendo, servindo como um sinalizador de fragilidade e de maior risco para os idosos. Estudos recentes mostram que o *inflammaging* caminha de mãos dadas com a senescência celular e com o SASP (que é o "coquetel" de substâncias químicas nocivas que essas células aposentadas secretam). A interação entre eles cria um ciclo que modifica o ambiente ao redor dos tecidos, prejudica o sistema imune e ajuda no surgimento do câncer. No caso dos tumores, esse ambiente inflamado crônico ajuda o câncer a avançar, cria resistência aos tratamentos e piora o prognóstico do paciente, inclusive em casos de carcinomas de cabeça e pescoço (FRANCESCHI et al., 2018; CAMPISI, 2013; TYLUTKA et al., 2024).

Essa relação mostra que o envelhecimento mexe tanto com o corpo todo quanto com o comportamento individual das células. Em condições normais, a senescência celular é um mecanismo excelente e protetor para manter o equilíbrio dos tecidos. Ela funciona como uma aposentadoria forçada: a célula sofre uma parada irreversível no seu ciclo, ou seja, ela continua viva e ativa, mas perde para sempre a capacidade de se dividir. Isso evita que células com danos graves no DNA se multipliquem e virem um tumor maligno (CAMPISI, 2013; LOPEZ-OTÍN et al., 2013).

O processo que faz a célula envelhecer e parar de funcionar pode ser disparado por vários motivos. Isso acontece, por exemplo, quando ocorrem falhas no DNA, desgaste natural das defesas da célula pelo estresse do dia a dia, ou quando a ponta protetora dos nossos genes (os telômeros) fica curta demais. Quando o comprimento dos telômeros diminui a cada divisão celular, o corpo entende que a célula está velha e ativa alertas de dano genético para interromper a proliferação de vez (BLACKBURN, 2005; SHAY; WRIGHT, 2015).

Quando o corpo percebe esses problemas, ele ativa um sistema de socorro comandado por uma proteína chamada p53. Essa proteína funciona como um vigia: ela aciona um sinal de



alerta (através de outra molécula chamada p21) que interrompe a multiplicação celular. O objetivo é simples: impedir que uma célula com defeito continue se espalhando e cause problemas maiores. Ao mesmo tempo, entra em ação a proteína p16. Ela funciona como um freio de segurança natural para evitar que as células se dividam sem controle e virem um câncer, emitindo uma ordem de parada logo no início do processo. Juntas, a p16 e a p53 formam a equipe principal de trânsito da célula. São elas as grandes responsáveis por puxar o "freio de mão" definitivo que faz a célula se aposentar de vez (SHERR; MCCORMICK, 2002).

No entanto, o que era para ser uma proteção vira um problema durante o envelhecimento. Quando essas células senescentes se tornam permanentes e começam a se acumular de forma exagerada nos tecidos, elas mudam de papel. Esse acúmulo acontece por dois motivos: o corpo passa a fabricar mais dessas células danificadas e o sistema imunológico envelhecido (imunossenescência) perde a capacidade de fazer a "limpeza" e eliminá-las do organismo.

Como essas células velhas não são eliminadas, elas continuam no tecido por muito tempo e começam a sabotar o ambiente ao seu redor. Essa mudança acontece porque elas desenvolvem uma característica chamada SASP (Fenótipo Secretor Associado à Senescência). Na prática, o SASP funciona como um "coquetel químico" nocivo, liberando sem parar substâncias inflamatórias, quimiocinas, fatores de crescimento e enzimas destruidoras (COPPÉ et al., 2010; CAMPISI, 2013).

Esse coquetel derramado nos tecidos alimenta diretamente aquela inflamação crônica do envelhecimento (*inflammaging*). Cria-se um ciclo perigoso onde a inflamação gera mais células velhas, as células velhas geram mais inflamação, e o sistema de defesa fica cada vez mais confuso. O resultado é trágico, um mecanismo que nasceu para nos proteger acaba virando a arma que ajuda o câncer a nascer, crescer e se esconder das nossas defesas.

Os cientistas chamam a relação entre o envelhecimento celular e o câncer de paradoxo biológico, caracterizado por apresentar um enigma com dois lados opostos. Inicialmente, no início da vida, fazer a célula envelhecer e parar de funcionar é benéfico porque impede que uma célula estragada se multiplique e vire um tumor. Contudo, na velhice, quando essas células velhas se acumulam por anos, a inflamação que elas geram reconstrói o ambiente ao redor. Essa nova estrutura facilita a multiplicação do tumor, a invasão de tecidos vizinhos, a criação de novos vasos sanguíneos para alimentar o câncer por meio da angiogênese e o desenvolvimento de resistência aos remédios (CAMPISI, 2013; LOPEZ-OTÍN et al., 2013; VAN DEURSEN, 2014).



Para entender como o SASP age, seus principais componentes funcionam de maneira coordenada no tecido. As metaloproteinases MMP-2 e MMP-9 quebram as barreiras naturais dos tecidos na matriz extracelular, abrindo caminho para o câncer invadir outras áreas. Ao mesmo tempo, o VEGF estimula a angiogênese, construindo novas estradas de sangue para levar oxigênio e nutrientes direto para o tumor crescer, enquanto as interleucinas IL-6 e IL-8 ligam interruptores internos da célula, como o NF- $\kappa$ B e o STAT3, que fornecem superpoderes de sobrevivência e multiplicação para o câncer (HANAHAH, 2022; KIRKLAND; TCHKONIA, 2020; ZHANG et al., 2024).

Toda essa bagunça química cega o sistema imunológico, fazendo com que as defesas percam a capacidade de reconhecer e destruir as células que estão sofrendo mutações. Como o sistema imune dos idosos já se encontra cansado pelo processo de imunossenescência, o câncer ganha o cenário perfeito para fugir do controle e avançar livremente, o que ajuda a explicar por que a doença é tão mais frequente na terceira idade (PAWELEC, 2017; 2023; FULOP et al., 2021).

Nesse contexto, o câncer de cabeça e pescoço representa o modelo perfeito para compreender essa mistura entre envelhecimento, células aposentadas e tumores. Trata-se de uma neoplasia muito complexa, marcada pelo acúmulo de falhas genéticas que quebram justamente os sistemas de segurança da célula, onde três grandes vilões genéticos costumam aparecer: mutações no gene TP53, que destrói o vigia p53; superativação do EGFR, que atua como um acelerador de crescimento; e alterações no gene CDKN2A, responsável por desativar o freio p16. Essas falhas explicam a diferença biológica fundamental entre os tumores que são causados pelo vírus do HPV e aqueles que não são (LEEMANS et al., 2018; JOHNSON et al., 2024).

Analisando esses vilões moleculares em detalhe, a proteína p53 constitui o xerife do corpo, responsável por consertar o DNA ou fazer a célula com defeito se autodestruir. Porém, na maioria dos carcinomas de cabeça e pescoço, especialmente em pacientes fumantes e alcoolistas, o gene TP53 sofre mutação e deixa de funcionar, permitindo que as células com defeito sobrevivam e tornando o tumor muito mais agressivo e difícil de tratar (LEEMANS et al., 2018; CONSTANTIN et al., 2023).

Outro marcador de destaque é o EGFR, um receptor que funciona como o pedal do acelerador da célula. Na maioria desses tumores, ele fica travado no máximo devido à sua hiperexpressão, fazendo com que a célula se duplique freneticamente, resista à morte e se espalhe pelo corpo por meio de metástases. Níveis elevados de EGFR significam maior chance





de o câncer voltar e menor resposta aos tratamentos, principalmente nos tumores sem associação com o HPV (BARHAM et al., 2025).

Embora o tabagismo, o etilismo e a infecção pelo HPV sejam reconhecidos como os culpados tradicionais pelo câncer de cabeça e pescoço, a ciência descobriu que esses fatores também agem como aceleradores do envelhecimento biológico através da inflamação crônica conhecida como inflammaging (FRANCESCHI et al., 2018; ZENG et al., 2024). O cigarro atua nesse processo porque a exposição contínua aos componentes tóxicos de sua fumaça aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, induzindo estresse oxidativo, danos ao DNA e ativando à força a via inflamatória NF- $\kappa$ B, o que gera um ambiente perfeito para o surgimento do câncer (HANAHAHAN, 2022; JOHNSON et al., 2024).

De forma semelhante, o consumo excessivo de álcool favorece a formação de acetaldeído, um metabólito altamente tóxico capaz de promover danos genéticos, alterações epigenéticas e a intensificação da inflamação local e sistêmica, contribuindo para o envelhecimento celular e para a progressão tumoral (RIVERA; VENEGAS, 2024). Por fim, a infecção persistente pelo HPV participa desse processo por mecanismos biológicos distintos, onde as oncoproteínas virais E6 e E7 promovem a degradação funcional direta dos dois maiores sistemas de segurança da célula: a p53 e a pRb, que atua em parceria com o freio p16. Com esses sistemas destruídos, a célula perde o controle da sua divisão e, para piorar, a permanência prolongada do vírus por anos a fio causa uma inflamação persistente no microambiente que ajuda o tumor a progredir (LEEMANS et al., 2018; JOHNSON et al., 2024).

Além desses três fatores clássicos, condições metabólicas adversas e desequilíbrios nas bactérias que vivem na nossa boca e intestino, caracterizando a disbiose da microbiota, também têm sido apontados como grandes combustíveis para alimentar essa inflamação crônica do envelhecimento. A obesidade também promove um estado inflamatório persistente em decorrência da atividade endócrina do tecido adiposo excessivo, que secreta adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- $\alpha$ , favorecendo alterações metabólicas e imunológicas intimamente relacionadas à carcinogênese (TYLUTKA et al., 2024).

Paralelamente, o desequilíbrio nas bactérias da boca, conhecido como disbiose da microbiota oral, pode intensificar os processos inflamatórios locais. Isso ocorre por meio da produção de metabólitos nocivos, de danos na camada que reveste a boca e da ativação contínua do sistema imunológico, criando condições muito favoráveis ao desenvolvimento de tumores (CONSTANTIN et al., 2023). Em conjunto, esses fatores demonstram que a carcinogênese no câncer de cabeça e pescoço resulta não apenas do acúmulo isolado de alterações genéticas, mas





também da interação contínua entre o envelhecimento biológico, a inflamação crônica e a exposição a esses diferentes agentes ambientais e metabólicos. Esse cenário promove modificações progressivas em toda a estrutura do tecido local, criando o ambiente perfeito para a iniciação, a progressão e a disseminação do tumor.

Nesse contexto, o envelhecimento do sistema imunológico exerce um papel central na dinâmica desse microambiente. A imunossenescência promove alterações na quantidade e no funcionamento de diferentes populações de células de defesa, reduzindo progressivamente a capacidade do organismo de reconhecer e eliminar as células que sofreram mutações (PAWELEC, 2023; FULOP et al., 2021). Entre as principais falhas observadas, destacam-se a perda de diversidade no repertório de defesa, defeitos nas células responsáveis por apresentar os perigos ao sistema imune e a exaustão funcional dos linfócitos T. Essa exaustão faz com que os linfócitos percam sua capacidade de atacar e destruir o tumor, passando a expressar receptores que funcionam como freios celulares, sendo o PD-1 o principal deles. Em paralelo, muitas células tumorais passam a expressar uma molécula parceira, o PD-L1, estabelecendo um mecanismo de camuflagem que bloqueia a ação dos linfócitos e permite que o câncer fuja da vigilância imunológica. Como consequência, ocorre uma maior sobrevivência das células malignas, o avanço do tumor, o desenvolvimento de metástases e uma evolução clínica muito mais difícil para os pacientes (CHEN; MELLMAN, 2017; GUNTINAS-LICHIUS et al., 2025).

A compreensão profunda desses mecanismos de fuga impulsionou o desenvolvimento das imunoterapias baseadas em inibidores de *checkpoint* imunológico, especialmente os medicamentos direcionados ao eixo PD-1/PD-L1. Esses fármacos quebram o bloqueio exercido pelo tumor e representam hoje uma das estratégias terapêuticas mais importantes e promissoras para pacientes com câncer de cabeça e pescoço em estágio avançado, recorrente ou metastático. No entanto, a eficácia dessa abordagem moderna pode ser diretamente limitada pelo envelhecimento imunológico, uma vez que a imunossenescência compromete a competência e a força de ataque das células de defesa efectoras, limitando a resposta antitumoral mesmo após o desbloqueio promovido pelo remédio (BURTNES et al., 2019; PAWELEC, 2023). Esses achados reforçam que a interação entre imunossenescência, *inflammaging* e o microambiente tumoral desempenha um papel central na evolução da doença. Por essa razão, a identificação de biomarcadores laboratoriais relacionados ao envelhecimento das defesas e ao estado inflamatório geral tem se mostrado uma estratégia fundamental para prever o prognóstico de cada paciente e direcionar tratamentos mais personalizados.



Diante do crescente entendimento sobre os impactos negativos do acúmulo de células velhas no organismo, a ciência estimulou o desenvolvimento de uma nova classe de intervenções chamada de senoterápicos (KIRKLAND; TCHKONIA, 2020). Entre essas estratégias, destacam-se os fármacos senolíticos, que têm a capacidade única de promover a eliminação seletiva e direcionada dessas células senescentes acumuladas. Compostos como o dasatinibe, a quercetina e a fisetina apresentaram resultados muito promissores em modelos experimentais, demonstrando capacidade de reduzir os marcadores inflamatórios e melhorar o estado geral dos tecidos envelhecidos (ROBBINS et al., 2021; KIRKLAND; TCHKONIA, 2020). Outra frente promissora envolve os senomórficos, medicamentos que atuam de forma diferente: em vez de matar a célula velha, eles desarmam sua atividade secretora perigosa, diminuindo a produção dos componentes tóxicos do SASP e, conseqüentemente, aliviando a inflamação crônica local.

Estudos sugerem que esses senoterápicos possuem o potencial de atenuar o *inflammaging* ao quebrar os ciclos viciosos de retroalimentação inflamatória, contribuindo diretamente para restaurar o equilíbrio e a saúde dos tecidos. Embora a aplicação prática dessas abordagens na rotina clínica ainda esteja em fase de desenvolvimento e testes, elas surgem como ferramentas com enorme potencial para complementar os tratamentos convencionais do câncer. No cenário específico do câncer de cabeça e pescoço, essas terapias inovadoras podem contribuir significativamente para frear a progressão do tumor, evitar que a doença retorne e reduzir a resistência aos remédios, trazendo novas perspectivas especialmente para a população idosa. Em conjunto, todas as evidências científicas atuais deixam claro que a imunossenescência, o *inflammaging* e a senescência celular não trabalham isolados, mas constituem processos profundamente interligados que ditam o ritmo da carcinogênese e o destino clínico do paciente, tornando indispensável decifrar esses mecanismos para criar soluções médicas cada vez mais eficazes, humanas e individualizadas.

**Declaração de uso de Inteligência Artificial:** Durante a preparação deste trabalho, foi utilizada uma ferramenta de inteligência artificial generativa exclusivamente para auxiliar na revisão da redação, promovendo ajustes de coesão, coerência, clareza e estrutura textual. A ferramenta não foi utilizada para produzir o conteúdo científico, selecionar referências bibliográficas, interpretar resultados ou elaborar as conclusões. Toda a concepção, análise crítica da literatura e responsabilidade pelo conteúdo apresentado são de autoria da pesquisadora.



## CONCLUSÃO

O envelhecimento populacional tem ampliado a incidência de doenças crônicas, entre elas o câncer de cabeça e pescoço, tornando essencial a compreensão dos mecanismos biológicos que relacionam envelhecimento e carcinogênese. A presente revisão evidenciou que a imunossenescência, o *inflammaging* e a senescência celular constituem processos interdependentes que promovem alterações no sistema imunológico e no microambiente tecidual, favorecendo o desenvolvimento, a progressão e a persistência das neoplasias malignas.

Embora a senescência celular exerça inicialmente um importante papel protetor ao impedir a proliferação de células com danos genéticos, seu acúmulo durante o envelhecimento, associado ao fenótipo secretor relacionado à senescência (SASP), contribui para a manutenção de um estado inflamatório crônico, remodelação da matriz extracelular, disfunção imunológica e maior permissividade à progressão tumoral. Paralelamente, a imunossenescência compromete a vigilância imunológica e reduz a capacidade do organismo de reconhecer e eliminar células neoplásicas, influenciando também a resposta às terapias antitumorais, especialmente à imunoterapia.

No contexto do câncer de cabeça e pescoço, esses mecanismos somam-se aos fatores de risco clássicos, como tabagismo, etilismo e infecção pelo HPV, intensificando alterações moleculares e imunológicas que favorecem a carcinogênese. Além disso, a compreensão das diferenças biológicas entre os subtipos tumorais e das alterações envolvendo genes como *TP53*, *CDKN2A* e *EGFR* reforça a importância da integração entre os aspectos moleculares e os processos relacionados ao envelhecimento na evolução da doença.

As evidências analisadas também demonstram que estratégias terapêuticas voltadas para a modulação da senescência celular, como os senoterápicos, representam uma perspectiva promissora para reduzir a inflamação crônica, restaurar parcialmente a função imunológica e potencializar os tratamentos convencionais. Embora essas abordagens ainda estejam em fase de investigação, seus resultados iniciais indicam potencial para contribuir na redução da progressão tumoral, da recorrência e da resistência terapêutica, especialmente em pacientes idosos.

Dessa forma, conclui-se que a integração dos conhecimentos sobre imunossenescência, *inflammaging* e senescência celular amplia a compreensão dos mecanismos envolvidos na carcinogênese do câncer de cabeça e pescoço e pode subsidiar o desenvolvimento de estratégias diagnósticas, prognósticas e terapêuticas mais individualizadas. Considerando o



envelhecimento progressivo da população mundial, estudos futuros que aprofundem a interação entre esses processos biológicos poderão contribuir para o aprimoramento da prevenção, do manejo clínico e da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa neoplasia.

## REFERÊNCIAS

AKBAR, A.; GILROY, D. W. Immunosenescence and inflammaging: two sides of the same coin. *Seminars in Immunopathology*, 2020.

BARHAM, W. et al. EGFR expression and prognosis in head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2025.

BLACKBURN, E. H. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2005.

BURTNER, A. et al. Immune checkpoint inhibition in head and neck cancer. *Cancer Immunology Research*, 2019.

CAMPISI, J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annual Review of Physiology*, 2013.

CASTELLANO, G. et al. Inflammation and cancer progression mechanisms. *Frontiers in Oncology*, 2022.

CHEN, D. S.; MELLMAN, I. Oncology meets immunology: the cancer immunity cycle. *Immunity*, 2017.

CONSTANTIN, J. et al. Molecular alterations in head and neck cancer. *Oral Oncology*, 2023.

COPPÉ, J. P. et al. The senescence-associated secretory phenotype (SASP). *Annual Review of Pathology*, 2010.

FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 2018.

FRANCESCHI, C. et al. Inflamm-aging: chronic inflammation in ageing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000.

FULOP, T. et al. Immunosenescence and inflammaging: two sides of the same coin. *Frontiers in Immunology*, 2018.

FULOP, T. et al. Immunosenescence and inflammaging update. *GeroScience*, 2021.

GORMLEY, M. et al. Epidemiology of head and neck cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2022.



- GUERVILLE, M. et al. Biomarkers in head and neck cancer. *Cancer Medicine*, 2022.
- GUNTINAS-LICHIUS, O. et al. Immune evasion in head and neck cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2025.
- HANAHAN, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, 2022.
- JOHNSON, D. E. et al. Head and neck squamous cell carcinoma updates. *The Lancet Oncology*, 2024.
- KARPUZOGLU, E. et al. Inflammaging mechanisms in cancer. *Aging Cell*, 2025.
- KIRKLAND, J. L.; TCHKONIA, T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *Nature Medicine*, 2020.
- KOH, J. et al. Alcohol, tobacco and head and neck cancer risk. *Oral Oncology*, 2019.
- LEEMANS, C. R.; SNIJDERS, P. J. F.; BRAKENHOFF, R. H. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2018.
- LOPEZ-OTÍN, C. et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013.
- MALAGÓN, F. et al. HPV-associated oropharyngeal cancer trends. *The Lancet Global Health*, 2024.
- PAWELEC, G. Immunosenescence and cancer. *Ageing Research Reviews*, 2018; 2023.
- PINKIEWICZ, M.; DOROBISZ, K.; ZATÓŃSKI, W. HPV-related head and neck cancer epidemiology. *Viruses*, 2022.
- PINTO, L. et al. Tobacco and alcohol synergy in head and neck cancer. *BMC Cancer*, 2020.
- RIVERA, C.; VENEGAS, M. Alcohol metabolism and carcinogenesis. *Alcohol Research: Current Reviews*, 2024.
- ROBBINS, P. D. et al. Senolytic drugs and healthspan extension. *Journal of Clinical Investigation*, 2021.
- SHERR, C. J.; MCCORMICK, F. The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell*, 2002.
- SHAY, J. W.; WRIGHT, W. E. Telomeres and telomerase in aging and cancer. *Cell*, 2015.
- TYLUTKA, M. et al. Inflammation and obesity-related cancer risk. *Frontiers in Immunology*, 2024.
- VAN DEURSEN, J. M. The role of senescent cells in aging and disease. *Nature*, 2014.
- WALFORD, R. L. The immunologic theory of aging. *The Journal of Immunology*, 1964.



ZENG, Y. et al. NF- $\kappa$ B signaling in inflammaging. *Nature Reviews Immunology*, 2024.

ZHANG, H. et al. SASP and tumor microenvironment remodeling. *Cancer Letters*, 2024.