

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**O DIAGNÓSTICO DE HPV (PAPILOMAVÍRUS HUMANO) RELACIONADO AO
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA**

Isabella Diniz Cunha

Trabalho de Conclusão de Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientador(a):
Prof.(a). Dr(a) Silvyia Stuchi Maria Engler

São Paulo

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, pois meus pais e minha irmã me apoiaram no sonho de entrar e se formar na USP, desde a fase difícil do cursinho, até o momento da reta final, sendo extremamente pacientes e cuidadosos. Assim como minha avó, que torcia por mim e presenciou o início da realização desse sonho, mas que agora está vendo esse ciclo se encerrar de um lugar mais distante.

Aos meus amigos da faculdade e da vida, os quais deram um suporte excepcional para eu seguir motivada e mostraram o quanto sou capaz.

À minha orientadora Silvy Stuchi Maria Engler, que deu as ferramentas necessárias para eu conseguir executar meu trabalho com excelência e despertou meu interesse na citologia clínica.

Obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMO.....	6
1. INTRODUÇÃO.....	7
1.1 HPV.....	7
1.1.1 Classificação.....	7
1.1.2 Infecção.....	8
1.1.3 Diagnóstico e detecção.....	9
1.1.4 Patologias cutâneas.....	10
1.1.5 Profilaxia e tratamento.....	10
1.2 CÂNCER DE PELE.....	11
1.2.1 Classificação.....	11
1.2.2 Fatores de risco.....	11
1.2.3 Diagnóstico e detecção.....	12
1.3 HPV E CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA.....	13
2. OBJETIVO.....	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
4. RESULTADOS.....	14
4.1 FATORES DE RISCO.....	14
4.1.1 Imunossuprimidos.....	15
4.1.2 Raios UV.....	17
4.2 BETA HPV E CCE.....	18
4.2.1 Lesões pré-malignas.....	19
4.2.2 Comparação entre gêneros do HPV.....	20
4.3 PROFILAXIA.....	23
4.4 TRATAMENTO.....	26
5. DISCUSSÃO.....	28
6. CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Ilustração da entrada do HPV na célula
Figura 2	Verruga Plana
Figura 3	Verruga Filiforme
Figura 4	Câncer Basocelular
Figura 5	Câncer de Células Escamosas
Figura 6	Ceratose Actínica
Figura 7	Ciclo de vida do HPV
Figura 8	Ilustração da auto vacinação

LISTA DE ABREVIATURAS

CBC	Câncer Basocelular
CC	Câncer Cervical
CCE	Câncer de Células Escamosas
DB	Doença de Bowen
DBEG	Doença de Bowen Extragenital
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EUA	Estados Unidos da América
EV	Epidermodisplasia Verruciforme
HPV	Papilomavírus Humano
HPV HR	Papilomavírus Humano de Alto Risco (High Risk)
HPV-seq	Sequenciamento do HPV
HSPGs	Heparan Sulfato de Proteoglicanos
IMQ	Imiquimod
INCA	Instituto Nacional de Câncer
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PDT	Terapia Fotodinâmica
pRb	Retinoblastoma
RRPs	Receptores de reconhecimento de padrões
TRL	Toll-like
UV	Ultravioleta
UVB	Ultravioleta B
VIRUSCAN	Vírus no Câncer de Pele
VLP	Partículas Semelhantes ao Vírus

RESUMO

CUNHA, I.D. **O diagnóstico de HPV (Papilomavírus Humano) relacionado ao desenvolvimento do Câncer de Pele Não Melanoma**, 2024. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, 2024.

Palavras-chave: “câncer de pele”; “não melanoma”; “HPV”; “papilomavírus humano”; “câncer de pele e HPV”; “carcinoma de células escamosas”; “carcinoma basocelular”; “CCE”; “beta HPV”.

INTRODUÇÃO: A complexa relação entre o Papilomavírus Humano (HPV) e o câncer de pele não melanoma é abordada, destacando a importância do HPV como agente etiológico nas patologias cutâneas. Enquanto o HPV de alto risco é amplamente reconhecido por sua associação com lesões e cânceres do colo do útero, bem como de cabeça e pescoço, os subtipos de baixo risco são relacionados ao surgimento de verrugas e alguns tipos de tumores cutâneos não melanoma. O câncer de pele é categorizado em não melanoma e melanoma, sendo o primeiro o tipo mais comum tanto no Brasil quanto globalmente. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho é elucidar a contribuição dos diversos subtipos de HPV, particularmente os oncogênicos, na etiologia do câncer de pele não melanoma. Foram explorados aspectos como diagnóstico, incidência, possibilidades de profilaxia e tratamento, visando a desmistificação do HPV e do câncer de pele não melanoma. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A metodologia empregada é a revisão bibliográfica, fundamentada em literatura científica e acadêmica rigorosamente selecionada, com o intuito de fornecer uma análise crítica. **RESULTADOS:** Evidencia-se os fatores de risco atrelados ao câncer de pele não melanoma e HPV, com enfoque no gênero beta HPV e CCE. Além da relevância das lesões pré-malignas e as implicações para estratégias de profilaxia e tratamento. **CONCLUSÃO:** A função do HPV na formação de câncer de pele não melanoma, como o carcinoma de células escamosas e o basocelular, ainda não está totalmente clara, mas evidências sugerem seu papel na carcinogênese, especialmente em lesões pré-malignas.

1. INTRODUÇÃO

1.1 HPV

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus que infecta tanto a mucosa quanto a pele, o qual é principalmente associado a lesão no colo do útero, órgãos genitais, orofaringe e boca. A forma de transmissão do HPV é pelo contato com a pele infectada, sendo um vírus sexualmente transmissível. Ele é responsável pela infecção sexualmente transmissível mais frequente no mundo (Brasil, 2023; Brasil 2022).

1.1.1 Classificação

Há mais de 200 subtipos do HPV, porém dentre esses, existem os que são considerados de alto risco, sendo eles os tipos 16, 18, 31, 33, 45 e 58, por exemplo. O alto risco significa que eles têm relação com tumores malignos. Os de baixo risco são os subtipos 6 e 11. Os pacientes podem ser infectados por mais de um subtipo (Brasil, 2006).

Além da classificação de alto e baixo risco, o HPV é classificado por letras gregas em cinco gêneros filogenéticos principais, sendo alfa (α), beta (β), gama (γ), mu (μ) e nu (ν) (Leto *et al.*, 2011).

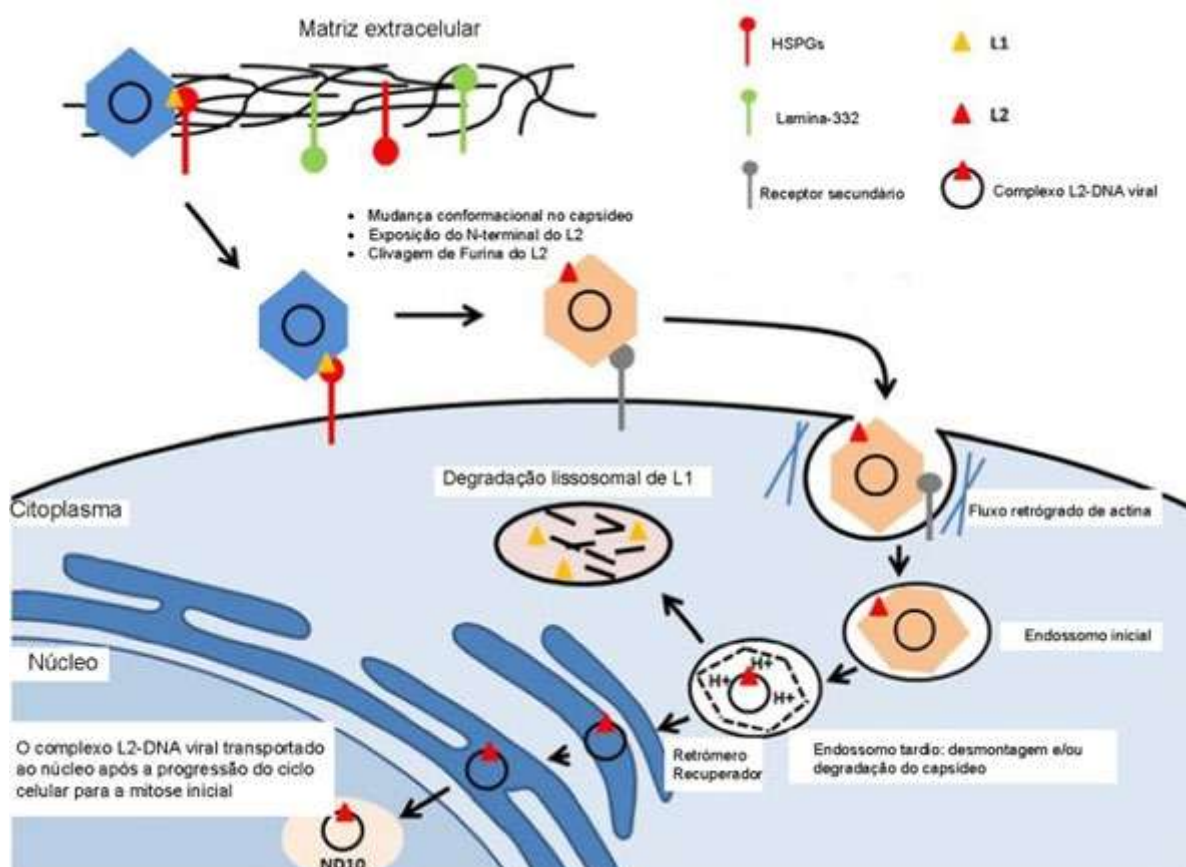
Os HPVs são pequenos vírus com estrutura icosaédrica, sem envelope, e possuem DNA circular de dupla fita. Alguns desses tipos, pertencentes ao grupo dos alfas HPVs, são classificados como de alto risco ou *high risk* (HPV HR) com base em estudos epidemiológicos. Esses HPVs HR são conhecidos por causar cânceres anogenitais e, em alguns casos, cânceres de cabeça e pescoço. Já os tipos de HPV que afetam a pele, predominantemente dos gêneros beta e gama, são comuns na pele de muitas pessoas (Gheit, 2019).

Os gêneros beta, gama, mu e nu incluem HPVs que afetam os epitélios da pele. O gênero alfa também contém alguns tipos, como HPV 2, 3 e 10, que se encontram na pele humana. O gênero beta possui 54 tipos de HPV organizados em cinco espécies, enquanto o gênero gama possui 98 tipos, divididos em 27 espécies. Os gêneros mu e nu são menos numerosos, com apenas alguns tipos de HPV cada (Müher, Eklund e Dillner, 2018).

1.1.2 Infecção

A entrada infecciosa do HPV na célula começa com a ligação do vírus às cadeias de heparan sulfato de proteoglicanos (HSPGs) na membrana celular ou na matriz extracelular, mediada pela proteína principal do capsídeo, L1. Essa ligação causa uma mudança na estrutura do capsídeo, que expõe a proteína menor L2. A L2 é então clivada em um sítio específico, facilitando a interação do HPV com um receptor secundário desconhecido e permitindo sua internalização, que depende de actina. O complexo L2-DNA viral e uma parte do L1 são transportados para a rede trans-Golgi por meio de vesículas mediadas por “retrômero” e “recuperador”. Dentro dos endossomos tardios, o capsídeo é desmontado devido ao baixo pH, e a L1 se separa da L2, com a ajuda de ciclofilinas da célula hospedeira. Finalmente, o complexo L2-DNA é transportado para o núcleo, especificamente para o domínio nuclear, durante a mitose (Gheit, 2019). A ilustração da Figura 1 exemplifica a entrada do HPV na célula.

Figura 1: Ilustração da entrada do HPV na célula. Fonte: Gheit, 2019 (modificada)



1.1.3 Diagnóstico e detecção

O diagnóstico do HPV é realizado por meio de exames clínicos e laboratoriais, a depender do tipo de lesão. A lesão mais comum, considerada clínica, aparece na forma de verruga na região genital, enquanto a lesão no colo do útero é considerada subclínica, devido a necessidade de exames ginecológicos, como o papanicolau, e por não apresentar sintomas (Brasil, 2022).

As técnicas de detecção disponíveis até os anos 90 tinham limitações significativas para lidar com a tamanha diversidade do HPV. Apesar dos avanços em métodos de diagnóstico, como a introdução de novos segmentos de ácidos nucleico (*primers*) e de *primers* degenerados, ainda há variações na prevalência e nos tipos de HPV identificados em diferentes estudos (Leto *et al.*, 2011).

A hibridização é uma técnica que pode ser exemplificada pela *Southern blot*, que estima a quantidade de DNA do vírus na lesão, porém é mais limitada, *Dot blot* e *Reverse blot* que possuem uma sensibilidade parecida e são bem precisas, a hibridização “in situ”, que efetua a localização topográfica do DNA em tecidos e células, e por último a captura híbrida não radioativa, que apresenta precisão para lesões mucosas (Leto *et al.*, 2011).

A PCR é outra técnica para detectar vírus em pequenas quantidades de DNA. Começa com a extração do DNA e a adição de nucleotídeos, *primers*, enzima DNA polimerase e solução tampão. O DNA é amplificado em um termociclador com ciclos de temperatura específicos e o resultado é visualizado como uma banda em um gel de eletroforese. Depois dessa amplificação, se utiliza outras técnicas para identificar qual é HPV, como técnicas de hibridização (Leto *et al.*, 2011).

O sequenciamento do HPV (HPV-seq) é uma tecnologia atual que oferece vantagens significativas em relação ao PCR digital tradicional para detecção de DNA do HPV, associado ao desenvolvimento de malignidades, denominado de DNA tumoral circulante. O HPV-seq fornece dados quantitativos e qualitativos, incluindo o genótipo do HPV e as características dos fragmentos, mesmo em uma baixa carga tumoral. Além de que, através desse sequenciamento, é possível notar que os fragmentos do DNA tumoral circulante são mais curtos do que os que não derivados do câncer (Leung, 2021).

1.1.4 Patologias cutâneas

Como exemplo de patologias cutâneas relacionadas ao HPV, podemos citar a verruga plana, plantar e filiforme. A plana (Figura 2) é discretamente elevada, pode ser pigmentada ou não, normalmente lisa, mas pode ser também levemente áspera, acometendo face e membros. A plantar, conhecida popularmente como “olho de peixe”, pode ser dolorosa e é localizada na planta dos pés e pode ser confundida com calos, porém são mais irregulares. Já a filiforme (Figura 3) é uma projeção para fora da pele, na região da face e no pescoço (Leto *et al.*, 2011).

Figura 2: Verruga Plana (Fonte: Leto *et al.*, 2011)



Figura 3: Verruga Filiforme (Fonte: Leto *et al.*, 2011)



1.1.5 Profilaxia e tratamento

Como profilaxia do HPV, existem as vacinas contra o vírus, as quais induzem a produção de anticorpos específicos para mais de um subtipo de HPV. A vacina quadrivalente inclui os subtipos de baixo risco (6 e 11) e alto risco (16 e 18). O Ministério da Saúde no Brasil, afirma que a vacinação deve ser dada precocemente, em meninas de preferência, na faixa etária de 9 a 14 anos, a qual é dada de forma gratuita (Brasil, 2022; Brasil, s.d).

Quanto ao tratamento do vírus, não há um específico (Brasi, 2022). Já para o tratamento das lesões proporcionadas pelo HPV, das verrugas das regiões do ânus e genitais, por exemplo, é feito através da destruição delas, assim como tratamento de verrugas cutâneas (Hasche e Akgül, 2023; Brasil, 2011). As lesões estão sujeitas ao desaparecimento, a replicação ou ao aumento da proporção. Logo, o tratamento vai depender do tamanho, quantidade e localização de tal lesão, através de procedimentos cirúrgicos ou químicos. O tratamento pode ser um estimulador da

imunidade, dessa forma, pacientes imunodeficientes requerem um acompanhamento mais cauteloso e podem apresentar piora do quadro (Brasil, 2022).

1.2 CÂNCER DE PELE

1.2.1 Classificação

O câncer de pele se apresenta de duas formas, não melanoma e melanoma. O primeiro se apresenta na forma de lesão, como ferida ou nódulo, até sob cicatrizes, enquanto o segundo aparece na pele ou mucosas, na forma de manchas ou pintas. O melanoma é considerado o tipo mais maligno, pois é capaz de provocar a metástase. Quanto antes for identificado, melhor a terapêutica e desfecho. O tratamento, do não melanoma e melanoma, vai depender da gravidade e da proporção do tumor, podendo envolver cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou medicamentos (Brasil, 2022; Brasil, 2022).

Além dessa separação em melanoma e não melanoma, o não melanoma também se separa em tumores de dois tipos, sendo eles o carcinoma basocelular (CBC) e o de células escamosas ou epidermoide (CCE). O CBC corresponde a forma menos agressiva, a qual evolui lentamente e sua lesão se dá como ferida ou nódulo. O CEC pode sofrer metástase e se dá na forma de uma ferida ou em cicatrizes, precedentes de queimaduras (Brasil, 2022).

1.2.2 Fatores de risco

O principal fator de risco que é atrelado ao câncer de pele não melanoma é a exposição solar prolongada e de forma repetitiva, além da predisposição em peles mais claras, albinos e pessoas que tenham maior sensibilidade aos raios solares. O cuidado com tais raios solares é reforçado com o uso de protetores, porém há pessoas que se submetem a bronzeamento artificial em máquinas, o qual também é considerado um fator de risco. O câncer se desenvolve, conseqüentemente, em regiões mais expostas e que se submetem a exposição solar, como rosto, orelha e pescoço. A idade também é um fator de risco que impacta no desenvolvimento de tal câncer, sendo mais comum em pessoas acima de 40 anos de idade (Brasil, 2022).

1.2.3 Diagnóstico e detecção

O câncer de pele é diagnosticado pelo médico dermatologista por meio de exame clínico e, caso necessário, é complementado pela dermatoscopia para visualizar camadas mais profundas da pele. A confirmação definitiva é feita com uma biópsia, cujo material é analisado em laboratório e outros exames podem ser realizados para avaliar o estágio da doença e escolher o tratamento adequado (Vandiver *et al.*, 2021).

Para identificar precocemente o câncer de pele, especialmente em pessoas com risco elevado, a regra ABCDE pode ser utilizada. Ela é uma sigla que corresponde à avaliação de assimetria (A), bordas irregulares (B), cor variável (C), diâmetro maior que 6 milímetros (D) e mudanças nas características das lesões, que diz respeito a evolução (E). Manchas ou feridas nas áreas expostas ao sol que coçam, ardem ou não cicatrizam também podem indicar cânceres basocelulares ou de células escamosas (Vandiver *et al.*, 2021). As Figuras 4 e 5 exemplificam os dois tipos de câncer não melanoma.

Figura 4: Câncer Basocelular. Fonte: Skin Cancer Foundation, 2024.



Figura 5: Câncer de Células Escamosas. Fonte: Skin Cancer Foundation, 2024.



1.3 HPV E CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA

Este estudo estabelece a relação entre o Papilomavírus Humano (HPV) e o câncer de pele não melanoma, com ênfase na pele como vetor de transmissão e sítio de desenvolvimento tumoral. A transmissão do HPV ocorre através do contato com a pele infectada, o que pode resultar em tumores na mesma. Este trabalho detalha quais subtipos oncogênicos do HPV estão vinculados ao câncer de pele não melanoma, uma categoria ampla que exclui o melanoma, mas engloba várias outras formas de câncer cutâneo.

Um caso exemplar é a Epidermodisplasia Verruciforme (EV), considerada um modelo primordial de carcinogênese viral em humanos e uma condição intermediária entre a infecção por HPV e o desenvolvimento subsequente do câncer de pele não melanoma. Este distúrbio é frequentemente associado ao carcinoma de células escamosas (CCE), onde a presença do subtipo beta HPV é comumente observada. Além disso, o papel do HPV na etiologia de outras neoplasias cutâneas, como a Doença de Bowen, é discutido para ilustrar o espectro de carcinomas associados ao vírus (Leto *et al.*, 2011; Sá *et al.*, 2011).

Outros fatores de risco e o aprofundamento da relação entre câncer de pele não melanoma e HPV serão exploradas ao longo do trabalho.

2. OBJETIVO

Esta pesquisa tem como objetivo investigar a possível correlação entre o Papilomavírus Humano (HPV) e o desenvolvimento do câncer de pele não melanoma. Frequentemente, o HPV é vinculado ao câncer de colo de útero, já que muitos casos desta doença têm relação com o vírus. No entanto, estudos recentes sugerem que o HPV também pode estar associado a outros tipos de câncer, incluindo o de pele. Serão explorados diferentes tipos de HPV oncogênicos e sua conexão potencial com os dois principais subtipos de câncer de pele não melanoma: o carcinoma basocelular e o carcinoma de células escamosas. A pesquisa visa distinguir e analisar a relação específica de cada um desses subtipos de câncer com o HPV, expandindo o entendimento das manifestações oncogênicas do vírus.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto diz respeito a uma elaboração de revisão bibliográfica com base em revistas científicas e acadêmicas, disponíveis em sites de forma online, assim como em sites de autoridades e organizações sanitárias brasileiras e internacionais.

As bases de dados utilizadas foram PubMed, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e a coleção da BVS, sob coordenação da BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), a qual inclui a base de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Materiais disponibilizados nos sites de autoridades e organizações governamentais, dentre elas Ministério da Saúde (Portal Gov.br e BVS), INCA (Instituto Nacional de Câncer) e *Skin Cancer Foundation*, foram utilizados.

A busca foi feita através de palavras-chave e os idiomas escolhidos foram português e inglês. Houve tanto a pesquisa do câncer de pele separadamente do HPV, como também foram feitas coletas de dados, relacionando um conteúdo ao outro. Dentre as palavras-chave escolhidas estão: “câncer de pele”; “não melanoma”; “HPV”; “papilomavírus humano”; “câncer de pele e HPV”; “carcinoma de células escamosas”; “carcinoma basocelular”; “CCE”; “beta HPV”.

Os anos de publicação selecionados foram preferencialmente entre os anos de 2011 e 2024.

A utilização dos artigos referenciados nos próprios artigos escolhidos foi feita com o intuito de uma melhor resolução da pesquisa.

4. RESULTADOS

4.1 FATORES DE RISCO

O desenvolvimento do câncer de pele não melanoma está atrelado à cofatores de risco e não apenas a uma causa individual (Tampa, 2020), sendo o HPV um possível cofator, junto à imunossupressão e exposição solar aos raios UV, os quais

umentam a suscetibilidade à carcinogênese da pele e atuam em sinergia (Hufbauer e Akgül, 2017; Hasche e Akgül, 2023; Tampa *et al.*, 2020).

4.1.1 Imunossuprimidos

A primeira evidência da relação entre o HPV e o câncer não melanoma, foi o carcinoma de célula escamosa (CCE) e a doença rara Epidermodisplasia Verruciforme (EV). A EV é uma genodermatose autossômica recessiva, a qual os pacientes desenvolvem a doença, em regiões da pele principalmente acometidas pela radiação solar (Hasche e Akgül, 2023; Rollison *et al.*, 2019). Uma possível nomenclatura para os tipos de HPV encontrados nas lesões dos pacientes com EV é HPV-EV (Leto *et al.*, 2011).

O HPV 5 e HPV 8, são exemplos de tipos beta HPV, dentre sua vasta gama, encontrados em pacientes com EV. As lesões são análogas às verrugas em diferentes partes do corpo. A descoberta desses dentro da diversidade do beta HPV, impulsiona a investigação para relacioná-los também com o desenvolvimento de ceratoses actínicas (Figura 6) e CCE em pacientes imunocompetentes (Hasche e Akgül, 2023; Rollison *et al.*, 2019).

Figura 6: Ceratose Actínica. Fonte: Skin Cancer Foundation, 2024.



Outro exemplo de pacientes imunossuprimidos que são mais propensos a infecção do vírus, de desenvolver o câncer de pele não melanoma e não necessariamente tem EV, são os pacientes que recebem transplantes de órgão (Hufbauer e Akgül, 2017; Leto *et al.*, 2011). Quando é feita a detecção e diagnóstico das lesões desses pacientes, diferentes tipagens de HPV em uma mesma lesão, podem ser identificados, além de que, tais lesões são mais agressivas (Leto *et al.*, 2011) e capazes de desenvolver tumores com um crescimento rápido (Tampa *et al.*, 2020).

Assim como na EV, o carcinoma de células escamosas (CCE) é o tipo de câncer mais predominante nessa população e o HPV encontrado é o HPV-EV, enquanto o câncer basocelular (CBC) tem a menor detecção do vírus (Leto *et al.*, 2011). A presença de DNA do HPV nos folículos pilosos da sobrancelha e a presença de anticorpos contra o HPV no sangue, aumentam em 2 vezes o risco de desenvolver o CCE em pacientes transplantados (Tampa *et al.*, 2020).

Um exemplo desses casos, são os pacientes que recebem transplante de rim, os quais 90% são acometidos com verrugas provenientes do vírus depois de 15 anos transplantados e 40% desenvolvem câncer de pele não melanoma, sendo um risco de 50 a 100 vezes maior do que na população saudável, segundo o estudo de Leto *et al.*, 2011, enquanto o estudo de Tampa *et al.*, 2020 cita uma probabilidade de que os pacientes transplantados têm de 65 a 250 vezes mais chance de desenvolver CCE (Leto *et al.*, 2011; Tampa *et al.*, 2020).

Os imunocomprometidos têm o risco de câncer aumentado de 100 a 200 vezes, quando comparado com população geral, devido ao comprometimento do sistema imunológico e consequente maior atividade oncogênica. Combinado com uma maior carga de beta HPV e com locais do corpo que sofreram exposição solar. Dessa forma, o resultado é uma maior taxa de mortalidade para essa população (Hasche e Akgül, 2023). O predomínio do DNA do beta HPV nos imunocompetentes é de 39% a 91% (Rollison *et al.*, 2019), sendo a quantidade de tal DNA um número de 7 ordens de grandeza, a qual aumenta nos imunossuprimidos (Hasche e Akgül, 2023). Além de que foi observada uma correlação positiva entre a persistência do vírus e a contagem reduzida de linfócitos CD4 (Tampa *et al.*, 2020).

A meta-análise conduzida por Wang *et al.* (2014) relevou que a predominância do DNA do HPV é significativamente mais alta em tecidos tumorais do que na pele saudável, tanto em pacientes imunossuprimidos quanto em imunocompetentes. Além disso, a análise indicou que entre os pacientes imunossuprimidos, a prevalência do HPV nos tumores é superior à observada em pacientes imunocompetentes.

Quanto a idade avançada, os pacientes idosos estão mais suscetíveis ao CCE, devido as alterações da resposta imunológico do organismo, que propicia um risco maior do corpo não ter uma resposta rigorosa ao beta HPV, além do acúmulo de radiação dos raios UV ao longo da vida (Hasche e Akgül, 2023).

4.1.2 Raios UV

A exposição aos raios UV é o fator primordial para o desenvolvimento do câncer de pele (Hufbauer e Akgül, 2017). Radiações, arsênio ou hidrocarbonetos policíclicos também estão associados ao risco do desenvolvimento do câncer de pele não melanoma, como o CCE (Tampa *et al.*, 2020).

Atrelado ao vírus, os raios UV podem promover de forma direta a transcrição viral do HPV 5 e HPV 8, considerados como HPV-EV (Hashe, Vinzón e Rösl, 2018).

Segundo o artigo de revisão de Howley e Pfister (2015), baseado em diferentes estudos, em camundongos transgênicos para HPV 8, uma única exposição à radiação UV é um dos estímulos altamente eficazes para a formação de papilomas em três semanas. A expressão do mRNA do oncogene HPV 8 aumenta cerca de 10 vezes um dia após a exposição à UV.

O modelo de camundongo pode refletir a infecção por beta HPV em humanos, mostrando que, apesar da baixa expressão contínua do oncogene em queratinócitos, pode levar meses ou mais para surgirem tumores sem estímulo experimental. A exposição solar intensa, além da imunossupressão, pode aumentar a expressão do oncogene e o risco de câncer de pele (Howley e Pfister, 2015).

Em contrapartida, outros tipos de beta HPV cutâneo, como o HPV 38, podem bloquear a expressão do receptor *toll-like* 9 (TRL 9), que normalmente detecta DNA exógeno no interior dos endossomos, quando a expressão é induzida por raios UV (Hashe, Vinzón e Rösl, 2018). Outro exemplo de receptores, são os TRL 4, que têm um papel crucial na inflamação e, por consequência, na carcinogênese relacionada à radiação UV. A expressão de TRL 4 é mais alta na ceratose actínica do que em pele normal e ainda mais elevada em CCE em comparação com a ceratose actínica. Inibir a função de tais receptores diminui os danos causados pela UV nos queratinócitos (Tampa *et al.*, 2020).

Dados do estudo de coorte denominado VIRUSCAN (Vírus no Câncer de Pele) relaciona, de forma relevante, a exposição aos raios UV e o beta HPV, sendo o pioneiro em analisar a relação entre as infecções cutâneas e carcinoma de queratinócitos, tanto de células escamosas quanto basocelular (Amorrortu *et al.*, 2020). O material de medida utilizado foi um espectrofotômetro de pigmentação da

pele. Uma maior exposição à radiação UV está associada a um aumento de 93% nas chances de soropositividade para beta HPV. Uma justificativa para esse resultado é o efeito da radiação UV no sistema imunológico, como a modificação das células T reguladoras, que pode afetar a aquisição, replicação e persistência do beta HPV. Estudos em pacientes imunocompetentes são necessários para obter uma comparação (Rollison *et al.*, 2019). Além de que, o VIRUSCAN cita que os tipos de beta HPV revelaram ser mais predominantes no estágio inicial da carcinogênese, assim, a detecção de DNA viral é mais perceptível em tumores menores do que maiores (Amorrortu *et al.*, 2020).

Outro exemplo de relação entre os raios UV, câncer de pele não melanoma e HPV é a Doença de Bowen (DB). A DB é um carcinoma de células escamosas “in situ”, que pode vir a evoluir para um carcinoma invasivo (Leto *et al.*, 2011). Normalmente, está relacionada não só a radiação solar, como também a radioterapia, imunossupressão e exposição ao arsênio, especialmente na população branca, por exemplo (Neagu *et al.*, 2017).

Na DB, o HPV em questão é o do tipo mucoso de alto risco. A região extragenital (EG), na qual a DB é denominada pela sigla DBEG, o HPV é predominantemente identificado na região periungueal, ou seja, na volta das unhas das mãos, raramente nos pés. É dito sobre a região extragenital, porque o HPV na região genital é inequívoco (Leto *et al.*, 2011).

Diversos tipos de HPV foram identificados na DBEG, incluindo o HPV 2, os HPVs mucosos de baixo risco 6 e 11, os HPVs 54, 58, 61, 62 e 73, além do HPV 58, encontrado nos cotovelos, dedos das mãos e pés, e associado a câncer cervical e vulvar. Também foram detectados os HPVs cutâneos 27 e 76, bem como os tipos HPV-EV 20 e HPV-EV 23 (Leto *et al.*, 2011).

4.2 BETA HPV E CCE

O beta HPV se destaca quando é feita a relação entre o papiloma e o câncer de pele não melanoma. Ele é, em comparação ao alfa HPV, o tipo de HPV que os humanos estão mais suscetíveis logo nas semanas seguintes ao nascimento, ou seja, na primeira infância. Existem também indícios de que a suscetibilidade individual a

certos tipos de HPV, pode influenciar em quais tipos persistem, e conseqüentemente, são mais relevantes na promoção do câncer (Hasche e Akgül, 2023).

As células tronco cancerígenas são um aparente primeiro passo para o desenvolvimento do câncer. O vírus beta HPV, por meio de um mecanismo de “ataque” e “fuga”, junto aos fatores de risco citados anteriormente, promove mutações “driver”, que induzem a proliferação e invasão em células tronco. A infecção em potencial por beta HPV é encontrada em células tronco folículo capilares, ou seja, os pelos são um possível reservatório. É possível que haja uma relação entre tais células tronco e os queratinócitos, como uma resposta cruzada, que modula o contexto celular (Hufbauer e Akgül, 2017).

Sobre os pelos serem um reservatório de HPV, um estudo de Iannacone *et al.* (2014), analisou a presença de DNA do tipo beta HPV nos pelos de sobrancelha em pessoas com CCE e em um grupo controle. Ele levou em consideração cada tipo específico de DNA do beta HPV e sua relação com o câncer. Para 11 dos 25 tipos de beta HPV estudados, sendo eles o HPV 5, 12, 19, 21, 24 da espécie beta 1, HPV 22, 23, 38, 80 da espécie beta 2, HPV 75 da espécie beta 3 e HPV 92 da espécie beta 4, a presença do DNA do beta HPV nos pelos da sobrancelha foi maior em pessoas com CCE do que no grupo controle.

4.2.1 Lesões pré-malignas

Quando estudamos sobre a relação entre o beta HPV e o carcinoma de células escamosas, nota-se que há uma maior evidência para as lesões pré-malignas, denominadas de ceratoses actínicas, do que em CCE diretamente. Cerca de 97% dos CCEs invasivos, são resultado de um progresso de uma ceratose actínica. Não necessariamente elas evoluem para um quadro maligno (Hasche, Vinzón e Rösl, 2018). As ceratoses aparecem como manchas vermelhas, escamosas e ásperas na pele, em áreas expostas a radiação solar (Hasche e Akgül, 2023; Hasche, Vinzón e Rösl, 2018). Há mais indícios de que os tipos de beta HPV estão envolvidos no início da carcinogênese, mas não na persistência e crescimento do tumor, que ocorrem na ausência do material genético viral (Nunes, Talpe-Nunes e Sichero, 2018; Tampa *et al.*, 2020).

4.2.2 Comparação entre gêneros do HPV

Apesar do destaque para o tipo beta quando o assunto é carcinogênese da pele, não se deve excluir o papel do gama HPV, pois segundo o estudo de Bolatti *et al.* (2018) foi encontrado cargas mais altas do vírus do tipo gama HPV em ceratoses actínicas, do que os tipos alfa e beta (Hasche e Akgül, 2023). Assim como há diversos tipos de gama HPV cutâneos associados a outras doenças de pele (Hasche, Vinzón e Rösl, 2018).

Quanto ao gênero alfa, ele está atrelado às verrugas cutâneas benignas fora da área genital, HPVs da mucosa de baixo risco que provocam verrugas genitais e papilomas na laringe, além dos de alto risco que causam o câncer cervical, popularmente associado ao vírus HPV, anogenitais e orofaríngeos (Howley e Pfister, 2015).

Quando o alfa HPV é comparado com o beta HPV é necessário elucidar sobre as oncoproteínas. As oncoproteínas dos genes E6 e E7 desregulam processos celulares e facilitam a transformação maligna das células infectadas (Hasche e Akgül, 2023). As E6 e E7 dos tipos beta HPV são diferentes quanto a estrutura bioquímica das do tipo alfa HPV, o que acarreta diferentes mecanismos de ação na carcinogênese (Tampa *et al.*, 2020).

A atividade de E6 e E7 garantem a replicação do DNA viral e a produção de progênie, ou seja, de uma linhagem desses vírus, proporcionando o acúmulo de anormalidades cromossômicas e no desenvolvimento do câncer (Rollison *et al.*, 2019). Tais oncoproteínas vinculadas ao HPV de alto risco têm como alvo o ciclo celular, reparo de DNA, apoptose, senescência e resposta imune (Tommasino, 2014).

A E6, vinculada ao beta HPV, desregula uma via denominada sinalização Notch, através da interação direta com o coativador transcricional semelhante ao Mastermind 1 (MAML1) (Brimer, Drews e Pol, 2017; White *et al.*, 2012). A interação beta HPV E6 e MAML1 inibe a expressão gênica regulada pela via Notch 1, ocasionando a alteração da proliferação e diferenciação celular (Meyers *et al.*, 2017). A Notch é responsável por controlar o crescimento de células escamosas da pele e modular a diferenciação de células basais (Howley e Pfister, 2015; Egawa e Doorbar,

2017). Além de ser afetada pelo beta HPV, representa uma via que é frequentemente modificada durante a carcinogênese da pele (Nowell e Radtke, 2013).

Além da Notch, tipos de beta HPV atuam em outras proteínas como pRb (retinoblastoma) e p53 (Viarisio *et al.*, 2018).

O E7 do tipo beta HPV interage com a pRb, que é crucial para o controle do ciclo celular e interfere na regulação de tal ciclo. Isso faz com que as células não se dividam (quiescência) ou entrem em um estado de inatividade, nas fases G0 e G1, onde as células normalmente se preparariam para proliferar. O que pode vir a contribuir para o desenvolvimento do câncer (Accardi e Gheit, 2014).

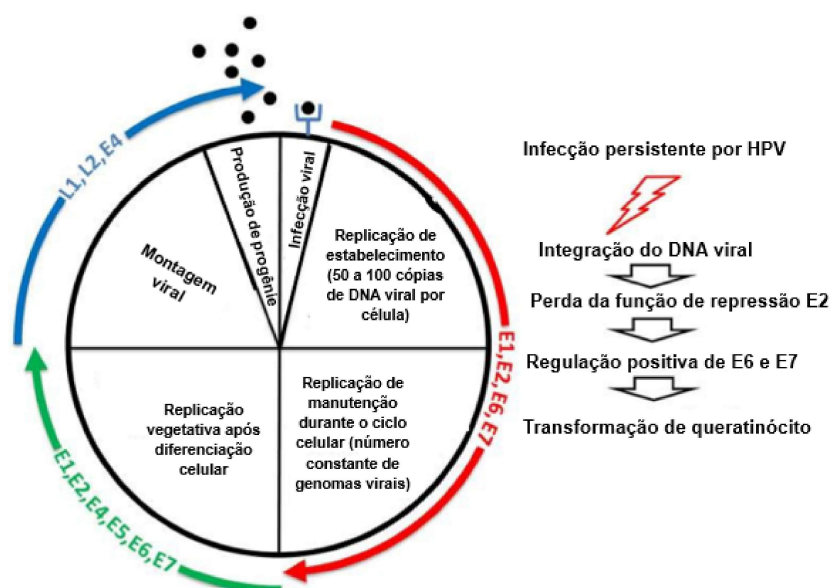
Já sobre a proteína p53, quando comparado com o alfa HPV, a proteína beta HPV E6 não afeta p53, enquanto o alfa HPV consegue, por meio da via da ubiquitina. O beta HPV não interage com a ubiquitina ligase E6AP, que é essencial para a degradação da p53. No entanto, as proteínas E6 dos tipos HPV beta 1, como HPV 5 e 8, que estão frequentemente associadas ao CCE, promovendo a degradação da proteína p300, impedindo que a p300 seja fosforilada pelo AKT. O resultado é uma redução da proteína ATR e em um acúmulo tardio da p53 na célula. Com isso, a célula tem menos capacidade de reparar danos causados pela radiação UV, especificamente UVB, e pode acumular dímeros de timina, o que diminui sua capacidade de se defender contra os danos causados pela exposição solar, um importante fator de risco citado para o desenvolvimento de câncer de pele (Howley e Pfister, 2015; Wallace *et al.*, 2012; Accardi e Gheit, 2014).

O ciclo de vida do HPV inicia com a "estabelecimento de replicação", onde o vírus mantém uma quantidade constante de cópias episomais dentro das células basais indiferenciadas. A replicação do DNA viral depende do hospedeiro e é facilitada pelas proteínas virais E1 e E2. Em seguida, há a fase de manutenção, durante a qual o vírus preserva seu genoma extracromossômico, garantindo uma infecção crônica nas células basais. Para essa manutenção, além de E1 e E2, as proteínas E6 e E7 são essenciais (Gheit, 2019).

Com a diferenciação das células epiteliais, inicia a fase de replicação viral produtiva, na qual novos vírions são formados. Nessa fase, as proteínas E6 e E7, em níveis baixos, atuam na inibição de proteínas supressoras de tumores, enquanto E1 e E2, ativadas pelo promotor tardio, são fundamentais para a replicação do DNA viral.

As proteínas E4 e E5 auxiliam na replicação eficiente e na formação dos vírions. As proteínas do capsídeo, L1 e L2, também são produzidas pelo promotor tardio e são responsáveis por encapsular o DNA viral recém-replicado, permitindo a liberação dos vírions na superfície da pele durante a descamação. E4 também interage com a rede de queratina nesta etapa. Em alguns casos, o HPV pode integrar seu DNA ao genoma da célula hospedeira, resultando na perda da função repressora de E2 e no aumento da expressão de E6 e E7, o que pode elevar o risco de transformação celular e desenvolvimento de câncer (Gheit, 2019). A ilustração da Figura 7 exemplifica o ciclo de vida do HPV.

Figura 7: Ciclo de vida do HPV. Fonte: Gheit, 2019 (modificada)



Quando comparado ao câncer cervical (CC), o DNA do HPV de alto risco na mucosa, sob intermédio das expressões dos oncogenes E6 e E7, promove transformações celulares e a presença dessas oncoproteínas continua sendo importante para a manutenção do fenótipo do câncer (Tommasino, 2014). A associação entre a presença de DNA do beta HPV e o risco de CCE é menor, do que quando comparada à presença de DNA do HPV de alto risco e o CC (Chahoud *et al.*, 2016). A maioria dos papilomas alfa apresentam tropismo de mucosa, enquanto os de gênero beta englobam 5 espécies com tropismo cutâneo (Tampa *et al.*, 2020).

Exemplos de estudos que podem ser citados, são a meta análise de Bzhalava *et al.* (2013), a qual revelou que o beta HPV (espécies beta 1, beta 2 e beta 3) é

frequentemente encontrado em lesões de CCE, com tipos HPV 8, 15, 17, 38, 49 e 76 sendo mais comuns em comparação com os grupos controle. E o estudo de Farzan *et al.* (2013), que avaliou anticorpos contra a proteína L1 em 1.408 pacientes com câncer cervical (CC), os tipos beta de HPV, especialmente da espécie beta 2, foram frequentemente detectados.

4.3 PROFILAXIA

Não há uma vacina contra o beta HPV especificamente disponível até o presente momento e a diversidade de tipos de HPV em lesões cutâneas, dificulta o desenvolvimento de vacinas para tal finalidade que seja eficaz (Gupta *et al.*, 2020). Seria necessária uma vacina protetora que contemplasse uma vasta gama de vírus para prevenir a amplificação viral (Hasche e Akgül, 2023).

As vacinas aprovadas têm como foco as proteínas L1 e L2 do capsídeo viral do HPV, utilizando partículas semelhantes ao vírus L1, denominado pela sigla VLP, de alfa HPV, além de parecerem ter uma reatividade cruzada com outros subtipos de alfa HPV, com os quais a resposta é mais baixa (Gupta *et al.*, 2020). A reatividade cruzada também já foi medida em um estudo randomizado com tipos cutâneas de beta HPV (Faust *et al.*, 2016).

Apesar da vacina contra HPV induzir uma resposta limitada de anticorpos contra os tipos cutâneos de beta HPV, com título de anticorpos baixo, há estudos que sugerem que a vacina contra alfa HPV pode promover a regressão do CCE e suas lesões precursoras. É necessário avaliar os benefícios clínicos adicionais das vacinas disponíveis (Bossart *et al.*, 2023). Um exemplo de estudo que traz essa conclusão, é o estudo de coorte da Bossart *et al.* (2023), feito com a vacina Gardasil-9®. Além do estudo de Pogoda *et al.* (2016), que discute sobre o desenvolvimento de estratégias profiláticas baseadas em VLP para ceratoses actínicas e CCE causado por HPV.

A vacina Gardasil® protege contra lesões causadas pelos tipos HPV 6 e 11. A Gardasil® 9 oferece proteção adicional contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58, além dos tipos 6, 11, 16 e 18. Ambas as vacinas são eficazes na prevenção de lesões anogenitais, de cabeça e pescoço, e lesões pré-malignas (Hasche e Akgül, 2023).

As VLPs visam a proteína L1 dos tipos alfa HPV, têm um efeito profilático e não são aprovadas para tratar infecções ou tumores existentes. Elas atuam induzindo

anticorpos neutralizantes de alto título, que proporcionam proteção específica contra os tipos de HPV incluídos na vacina (Hasche e Akgül, 2023). As vacinas em questão garantem uma proteção de quase 100% contra o desenvolvimento de câncer cervical induzido por HPV 16 e HPV 18. Outro exemplo dentre essas é a Cervarix®, e elas são indicadas antes mesmo do início da atividade sexual (Hasche e Akgül, 2023).

Resumindo, quando afirmamos que não há evidências de que as vacinas atuais agem contra o beta HPV, é porque o tipo beta não está incluído nas vacinas licenciadas baseadas em VLP (Hasche e Akgül, 2023). A dificuldade de encontrar uma vacina se deve ao fato também de que os estudos não procuram entender apenas os tipos beta HPV, há uma preocupação com o gama HPV, por exemplo (Bolatti *et al.*, 2018).

Dada a diversidade de tipos beta e gama HPV, cuja etiologia para manifestações clínicas específicas ainda não está claramente estabelecida, surge a questão sobre a recomendação da vacinação profilática. A falta de compreensão sobre os fatores que contribuem para a progressão de alguns cânceres associados ao HPV e a variabilidade na resposta ao tratamento, evidenciam a necessidade de mais investigação. Apesar de vários estudos terem comparado diferentes abordagens terapêuticas, ainda não foi definido um tratamento referência (Hasche e Akgül, 2023).

Estudos que investigaram o potencial das vacinas profiláticas com partículas baseadas em L1 para tipos de HPV cutâneos concentraram-se na avaliação da produção de anticorpos neutralizantes após a vacinação (Vinzón e Rösl, 2015).

Um estudo de Vinzón *et al.* (2014), discute sobre uma vacina baseada em VLP capaz de atuar contra o HPV associado aos tumores de pele, induzidos naturalmente e experimentalmente, tanto em imunocompetentes quanto pacientes imunossuprimidos. Isso pode ser uma possível base para a implementação de vacinas em pacientes transplantados, por exemplo. O propósito dele é servir justamente como uma base fundamental para a formulação de estratégias clínicas avançadas de vacinação contra infecções cutâneas por HPV.

A pesquisa foi feita utilizando roedores da espécie *Mastomys colcha*, os quais o estudo alega que estão sujeitos a infecções por HPV cutâneos, etiologicamente associados a tumores. A seleção das VLPs foi feita usando o resultado positivo delas frente a resposta imune contra outros tipos de HPVs, tanto em humanos quanto outros

animais. A recente descoberta de que a vacinação reduz a carga viral em pelo menos 10 a 20 vezes, indica que a prevenção do câncer é atribuída à menor eficácia da propagação viral após uma infecção prévia (Vinzón *et al.*, 2014).

Segundo Schiller e Lowy (2012), os anticorpos neutralizantes anti L1 podem ser considerados altamente específicos para os tipos de HPV. A L1 é a principal proteína que reveste o capsídeo do papiloma. O Vinzón *et al.* (2014) investiga se a administração de uma vacina L2 é tão eficaz na prevenção de tumores de pele em *Mastomys coucha* em compensação com L1. Conclui-se que a importância deste estudo (Vinzón *et al.*, 2014) está na demonstração pioneira de que uma vacina específica para o HPV cutâneo pode prevenir de forma eficaz o desenvolvimento de tumores de pele, mesmo em animais previamente infectados ou sujeitos a imunossupressão sistêmica.

Apesar da descoberta das vacinas para todos os tipos de HPVs cutâneos serem um desafio, as vacinas contra os HPVs genitais são um exemplo de excelência da ciência, pois com relação ao HIV, outro exemplo de patógeno sexualmente transmissível, ainda há uma séria dificuldade (Schiller e Lowy, 2012).

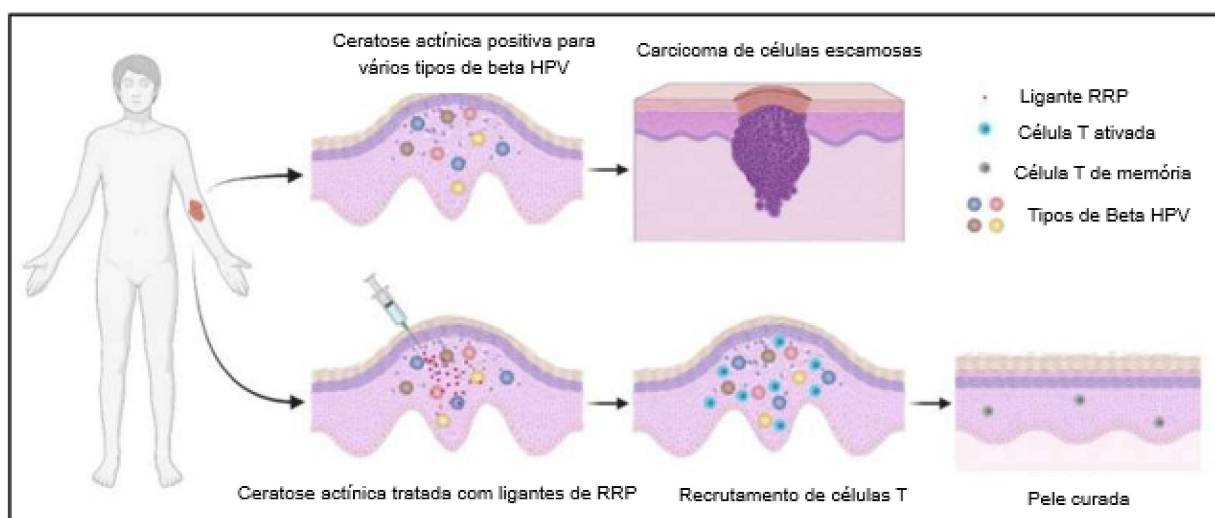
A revisão de Schiller e Lowy (2012) explora como as vacinas contra o HPV são eficazes, principalmente devido à indução de anticorpos neutralizantes, facilitada pela estrutura do antígeno VLP. A biologia do HPV, com sua infecção prolongada no tecido alvo, também contribui para a eficácia da vacina. Os autores sugerem que essas descobertas podem ser aplicadas ao desenvolvimento de vacinas de outras patologias sexualmente transmissíveis, mas alerta que a biologia específica desses vírus pode exigir estratégias adicionais, além dos anticorpos, para uma proteção mais eficaz.

Outra possível estratégia de vacinação, é focar na resposta imune mediada por células T, com a capacidade de reconhecer e eliminar células da pele que expressam altos níveis de proteínas precoces do HPV. Consequentemente, isso se torna uma alternativa terapêutica para tratar tumores de pele e prevenir a repetição destes. A associação entre ceratoses actínicas e a progressão para CCE, alerta sobre um possível plano de tratamento associado a oncoproteínas virais, para eliminar as ceratoses actínicas (Vinzón e Rösl, 2015).

Vinzón *et al.* (2014) também cita estudos recentes, os quais investigaram se a ativação de uma estratégia de auto vacinação “in situ”, dirigida pela imunidade inata

contra tipos específicos de beta HPV do paciente, poderia induzir uma resposta protetora mediada por células T. O foco foi na ativação imunoterapêutica de receptores de reconhecimento de padrões (RRPs) em camundongos K14-HPV8-CER, com a intenção de restaurar a resposta imunológica e prevenir tumores de pele. Diferentes ligantes de receptores de ácido nucleico foram aplicados na pele dos camundongos, e a formação de tumores foi avaliada. Ligantes como cGAS/STING, TLR 7, TLR 8 e TLR 9 impediram o desenvolvimento de tumores em 25 a 50% dos animais, enquanto o poli(I:C), um ligante para MDA5 e TLR 3, foi efetivo em 100% dos casos. O poli(I:C) demonstrou ser o ligante mais eficiente na prevenção de tumores, com esse efeito dependente da indução de genes mediada por MDA5. Além disso, a depleção de células T revelou que células T CD4+ são essenciais na prevenção dos tumores. Apesar das proteínas iniciais do HPV 8 inibirem a secreção de citocinas dependentes de MDA5 in vitro, o poli(I:C) conseguiu superar essa inibição in vivo (Hufbauer *et al.*, 2023; Rattay *et al.*, 2022). A Figura 8 exemplifica a auto vacinação.

Figura 8: Ilustração da auto vacinação. Fonte: Hufbauer *et al.*, 2023 (modificada).



Deduz-se que um eventual obstáculo quanto a profilaxia do HPV, é que o grande número de genótipos e sorotipos distintos de HPVs sugere que a capacidade de escapar da neutralização por anticorpos acabou desempenhando um papel significativo na evolução desses vírus (Schiller e Lowy, 2012).

4.4 TRATAMENTO

Além da profilaxia, é necessário entender como tratar o câncer de pele não melanoma em si. É investigado como tratar as ceratoses actínicas, as quais podem

evoluir para o CCE. A Imiquimod (IMQ), terapia fotodinâmica (PDT) e crioterapia são tipos de tratamento para essas lesões pré-malignas (Yoo *et al.*, 2022).

O IMQ é um tratamento tópico, usado na lesão cutânea. Ele é um agonista do receptor TLR 7, que atua aumentando o CD4+ T-helper perilesional com células dendríticas, células citotóxicas CD8+, macrófagos CD68+ e linfócitos B CD20+. Então, a resposta imune mediada por células T citotóxicas provavelmente será ativada por linfócitos T CD8+ (Yoo *et al.*, 2022).

Na terapia fotodinâmica (PDT), a exposição da pele tratada com um fotossensibilizador a uma fonte de luz com comprimento de onda apropriado, após um período de incubação, resulta na acumulação preferencial de protoporfirina IX em células atípicas de divisão rápida. Esse acúmulo induz uma reação fototóxica que leva à destruição das células-alvo (Kwiatkowski *et al.*, 2018). Por último, a crioterapia diz respeito a aplicação de nitrogênio líquido na lesão do paciente (Dirschka *et al.*, 2016).

Embora o procedimento cirúrgico seja o tratamento padrão para o câncer de pele não melanoma, há casos excepcionais em que a doença pode evoluir para estágios avançados ou até mesmo metastáticos. Fatores de risco como comorbidades, falta de tratamento e imunossupressão estão associados à progressão para formas mais graves da doença. Quando a cirurgia e a radioterapia não são opções viáveis, o tratamento sistêmico pode se tornar necessário (Ascierto e Schadendorf, 2022).

A quimioterapia, bem como inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) no CCE e inibidores da via de sinalização Hedgehog, a qual é ativada no carcinoma basocelular, também são alternativas, mas com benefícios mais limitados, respostas de curta duração e problemas de toxicidade (Ascierto e Schadendorf, 2022).

Devido à alta carga mutacional do não melanoma, a imunoterapia tem sido explorada como uma alternativa viável também. Nesse sentido, dois anticorpos anti-PD-1, cemiplimabe e pembrolizumabe, foram aprovados para o tratamento de CCE avançado que não pode ser controlado por cirurgia ou radioterapia (Ascierto e Schadendorf, 2022).

5. DISCUSSÃO

A discussão visa apresentar as controvérsias a respeito da relação entre o câncer de pele não melanoma e a identificação do vírus HPV nas lesões cancerígenas.

O maior enfoque dos resultados e estudos citados foi na relação entre o beta HPV e o câncer de pele de células escamosas (CCE), enquanto vinculado ao câncer basocelular (CBC) e aos outros gêneros de HPV, há uma maior dificuldade de atrelar ao vírus (Rollison *et al.*, 2019).

Um estudo de caso-controle de Iannacone *et al.* (2013), visa relacionar o CBC com o papilomavírus e é considerado o primeiro estudo que cita sobre 5 gêneros diferentes de HPV e inclui marcadores sorológicos baseados em DNA de infecção para HPVs cutâneos.

Análises estratificadas de tal estudo (Iannacone *et al.*, 2013) mostraram que os casos de carcinoma basocelular (CBC) com tumores positivos para DNA do beta HPV era mais provável, do que nos casos controle. Além disso, entre os casos de CBC com DNA positivo para os tipos HPV 8 e HPV 23, observou-se uma soroprevalência mais alta. Esses achados sugerem que a infecção pelo HPV pode estar associada a alguns, mas não a todos os casos de câncer de pele, e que a relação entre a soropositividade para beta HPV e o CBC pode não ser clara sem considerar o status do DNA do HPV nos tumores.

No estudo em questão (Iannacone *et al.*, 2013), foi identificada uma associação entre o CBC e a soropositividade para o alfa HPV, com uma relação específica para os tipos HPV 3 e HPV 27. Além disso, foi encontrada uma associação significativa entre a soropositividade para o gama HPV e o CBC, contudo, apenas 8,4% dos tumores de CBC apresentavam tal relação. O estudo sugere que como os HPVs cutâneos são comuns em populações imunocompetentes e que os mecanismos exatos pelos quais o HPV pode contribuir para o desenvolvimento de CBC ainda não estão totalmente claros. Para elucidar a possibilidade de causalidade reversa, são necessários estudos adicionais que investiguem o papel funcional e a história natural das infecções cutâneas por HPV em relação ao desenvolvimento de cânceres de pele não melanoma.

A relação fraca, mas significativa de infecções, sejam presentes ou passadas, por beta HPV e o desenvolvimento de CCE, é notada através de biomarcadores como sororreatividade, DNA viral em pelos de sobrancelha e DNA viral em esfregaços de pele (Tommasino, 2019). É uma relação enfraquecida, mas que há estudos interessados em procurar evidências, pois quando se compara a população geral, com aqueles que tem DNA viral positivo para um tipo de beta HPV na pele ou que possuem anticorpos contra o L1, principal capsídeo do vírus citado anteriormente, o CCE é mais frequente (Rollison *et al.*, 2019).

O câncer de pele não melanoma é uma doença que gera impacto não só na saúde dos pacientes afetados, como nos sistemas de saúde, com relação aos custos de seu tratamento. No Brasil, por meio do SUS, o câncer de pele não melanoma pode ser tratado de forma integral e gratuita (Brasil, 2022).

O estudo de Apalla *et al.* (2017) cita que os custos dos EUA com os cuidados médicos destinados ao câncer de pele não melanoma é de 650 milhões de dólares por ano. Outro exemplo significativo, é o da Austrália com um custo, incluindo diagnóstico, manejo terapêutico e histopatologia, de 511 milhões de dólares em 2010 e projeção de 703 milhões de dólares para 2015. No Brasil, há um estudo de Souza *et al.* (2011), o qual cita que o impacto financeiro dos casos de câncer de pele não melanoma para o setor público é de 37 milhões de reais e para o setor privado de 26 milhões de reais.

Outro número importante que se discute sobre o câncer de pele não melanoma no Brasil, são os casos há cada 100 mil habitantes. Uma estimativa do ano de 2023, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), foi de 118,60 casos para cada 100 mil habitantes no estado de São Paulo e 197,54 casos para cada 100 mil habitantes no estado do Rio Grande do Sul, por exemplo (Brasil, 2022).

Com esses números, isso deixa evidente que a busca por profilaxias, tratamentos e a melhor compreensão do que ocasiona o câncer de pele não melanoma, deve se tornar um interesse de saúde pública (Souza *et al.*, 2011).

Quanto a tipagem do vírus no câncer de pele não melanoma, um estudo conduzido por Vandiver *et al.* (2021) analisou a atividade transcricional do HPV em CCE de alto risco, em comparação com o de baixo risco e a pele normal. Foram sequenciados RNA de 23 amostras, testando a presença de DNA do HPV. Os

resultados revelaram que 64% das amostras continham DNA do HPV, mas nenhuma apresentou expressão ativa do RNA viral. Além disso, as amostras mostraram sinais de expressão de retrovírus endógenos e outros tipos virais. Assim, o estudo (Vandiver *et al.* 2021) concluiu que a atividade transcricional do HPV não é um fator distintivo entre CCE de diferentes riscos ou entre CCE e a pele normal.

Conclui-se que a identificação e tipagem dos papilomas em lesões do câncer de pele não melanoma é desafiadora devido à vasta diversidade genética dos vírus.

6. CONCLUSÃO

A função exata do HPV na formação de câncer de pele não melanoma, incluindo carcinoma de células escamosas (CCE) e o carcinoma basocelular (CBC), ainda não é totalmente compreendida. No entanto, evidências cada vez mais robustas sugerem que o HPV pode ter um papel relevante na carcinogênese da pele, principalmente nas lesões pré-malignas, as quais podem resultar no tipo de câncer de pele não melanoma: CCE.

Portanto, a partir dos resultados e discussão, são sintetizadas informações vitais sobre a incidência, diagnóstico, prevenção e tratamento desses tumores e vírus, com o intuito de aprofundar o conhecimento científico e corrigir mal-entendidos prevalentes relacionados ao HPV e ao câncer de pele não melanoma.

Foi apresentado ao longo da pesquisa, a complexidade do desenvolvimento do câncer de pele não melanoma, enfatizando que sua ocorrência não se restringe apenas aos fatores mais conhecidos, como a exposição prolongada ao sol e o avanço da idade. Além disso, procurou-se expandir a compreensão das implicações do HPV, um vírus comumente associado à transmissão sexual, que pode estar relacionado a diferentes tipos de câncer.

Constata-se que houve um enriquecimento do conhecimento sobre o vírus HPV e sobre o câncer de pele, que é o tipo de câncer mais frequente tanto no Brasil quanto globalmente, contribuindo assim para uma visão mais abrangente e detalhada dessas condições de saúde. Assim como, foi destacado o tema como uma importância de saúde pública, pois o investimento em aprofundar o diagnóstico correto e antecipado

da doença, e diferentes formas de tratamento e profilaxias, podem reduzir gastos milionários do setor público e privado com o câncer de pele não melanoma.

REFERÊNCIAS

ACCARDI, Rosita; GHEIT, Tarik. Cutaneous HPV and skin cancer. **La Presse Médicale**, v. 43, n. 12, p. 435-443, dez. 2014. Elsevier BV.

AMORRORTU, Rosybel P. *et al.* Viruses in Skin Cancer (VIRUSCAN): study design and baseline characteristics of a prospective clinic-based cohort study. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 29, n. 1, p. 39-48, 1 jan. 2020.

APALLA, Zoe *et al.* Epidemiological trends in skin cancer. **Dermatology Practical & Conceptual**, v. 7, n. 2, p. 1-6, 30 abr. 2017.

ASCIERTO, Paolo A; SCHADENDORF, Dirk. Update in the treatment of non-melanoma skin cancers: the use of pd-1 inhibitors in basal cell carcinoma and cutaneous squamous-cell carcinoma. **Journal For Immunotherapy Of Cancer**, v. 10, n. 12, e005082, dez. 2022.

BOLATTI, Elisa M. *et al.* High prevalence of Gammapapillomaviruses (Gamma-PVs) in pre-malignant cutaneous lesions of immunocompetent individuals using a new broad-spectrum primer system, and identification of HPV210, a novel Gamma-PV type. **Virology**, v. 525, p. 182-191, dez. 2018.

BOSSART, Simon *et al.* HPV Vaccination in Immunosuppressed Patients with Established Skin Warts and Non-Melanoma Skin Cancer: a single-institutional cohort study. **Vaccines**, v. 11, n. 9, p. 1490, 15 set. 2023.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer – INCA. **Pele Não Melanoma (taxas brutas)**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/por-neoplasia-taxas-brutas/pele-nao-melanoma>. Acesso em: 17 set. de 2024.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer - INCA. **Perguntas Frequentes (FAQ): HPV**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/hpv>. Acesso em: 15 jan. de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **HPV**. 2006. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/dicas/117hpv.html>. Acesso em: 17 de fev. de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Vacina contra o HPV: a melhor e mais eficaz forma de proteção contra o câncer de colo de útero**. [s.d]. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/vacina-contr-o-hpv-a-melhor-e-mais->

eficaz-forma-de-protecao-contr-o-cancer-de-colo-de-utero/#. Acesso em: 19 de fev. de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Verrugas**. 2011. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/verrugas/>. Acesso em: 20 de set. de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde de A a Z: C - Câncer de Pele**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele>. Acesso em: 15 jan. de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde de A a Z: C - Câncer de Pele. Tratamento e Prevenção**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele/tratamento-e-prevencao>. Acesso em: 15 de jan. de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde de A a Z: H - HPV**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv>. Acesso em: 15 de jan. de 2024.

BRIMER, Nicole; DREWS, Camille M.; POL, Scott B. Vande. Association of papillomavirus E6 proteins with either MAML1 or E6AP clusters E6 proteins by structure, function, and evolutionary relatedness. **Plos Pathogens**, v. 13, n. 12, e1006781. 27 dez. 2017.

BZHALAVA, Davit *et al.* A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. **Virology**, v. 445, n. 1-2, p. 224-231, out. 2013.

CHAHOU, Jad *et al.* Association Between β -Genus Human Papillomavirus and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunocompetent Individuals—A Meta-analysis. **Jama Dermatology**, v. 152, n. 12, p. 1354-1364, 1 dez. 2016.

DIRSCHKA, Thomas *et al.* Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. **Journal Of Dermatological Treatment**, v. 28, n. 5, p. 431-442, 13 nov. 2016.

EGAWA, Nagayasu; DOORBAR, John. The low-risk papillomaviruses. **Virus Research**, v. 231, p. 119-127, mar. 2017.

FARZAN, Shohreh F. *et al.* Cutaneous alpha, beta and gamma human papillomaviruses in relation to squamous cell carcinoma of the skin: a population :based study. **International Journal Of Cancer**, v. 133, n. 7, p. 1713-1720, 22 abr. 2013.

FAUST, Helena *et al.* Human Papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. **Vaccine**, v. 34, n. 13, p. 1559-1565, mar. 2016.

GHEIT, Tarik. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. **Frontiers In Oncology**, v. 9, p. 355, 8 maio 2019.

GUPTA, Rohit *et al.* Development of a β -HPV vaccine: updates on an emerging frontier of skin cancer prevention. **Journal Of Clinical Virology**, v. 126, e104348, maio 2020.

HASCHE, Daniel; AKGÜL, Baki. Prevention and Treatment of HPV-Induced Skin Tumors. **Cancers**, v. 15, n. 6, p. 1709, 10 mar. 2023.

HASCHE, Daniel; VINZÓN, Sabrina E.; RÖSL, Frank. Cutaneous Papillomaviruses and Non-melanoma Skin Cancer: causal agents or innocent bystanders?. **Frontiers In Microbiology**, v. 9, p. 874, 2 maio 2018.

HOWLEY, Peter M.; PFISTER, Herbert J.. Beta genus papillomaviruses and skin cancer. **Virology**, v. 479-480, p. 290-296, maio 2015.

HUFBAUER, Martin; AKGÜL, Baki. Molecular Mechanisms of Human Papillomavirus Induced Skin Carcinogenesis. **Viruses**, v. 9, n. 7, p. 187, 14 jul. 2017.

HUFBAUER, Martin *et al.* Poly(I: c) treatment prevents skin tumor formation in the preclinical hpv8 transgenic mouse model. **Journal Of Investigative Dermatology**, v. 143, n. 7, p. 1197-1207, jul. 2023.

IANNACONE, Michelle R. *et al.* Case–control study of genus-beta human papillomaviruses in plucked eyebrow hairs and cutaneous squamous cell carcinoma. **International Journal Of Cancer**, v. 134, n. 9, p. 2231-2244, 1 maio 2024.

IANNACONE, Michelle R. *et al.* Case–Control Study of Cutaneous Human Papillomavirus Infection in Basal Cell Carcinoma of the Skin. **Journal Of Investigative Dermatology**, v. 133, n. 6, p. 1512-1520, jun. 2013.

KWIATKOWSKI, Stanisław *et al.* Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 106, p. 1098-1107, out. 2018.

LETO, Maria das Graças Pereira *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306-317, abr. 2011.

LEUNG, Eric *et al.* HPV Sequencing Facilitates Ultrasensitive Detection of HPV Circulating Tumor DNA. **Clinical Cancer Research**, v. 27, n. 21, p. 5857-5868, 27 set. 2021.

MEYERS, Jordan M. *et al.* Cutaneous HPV8 and MmuPV1 E6 Proteins Target the NOTCH and TGF- β Tumor Suppressors to Inhibit Differentiation and Sustain Keratinocyte Proliferation. **Plos Pathogens**, v. 13, n. 1, e1006171, 20 jan. 2017.

MÜHR, Laila Sara Arroyo; EKLUND, Carina; DILLNER, Joakim. Towards quality and order in human papillomavirus research. **Virology**, v. 519, p. 74-76, jun. 2018.

NEAGU, Tiberiu Paul *et al.* Clinical, histological and therapeutic features of Bowen's disease. **Romanian Journal of Morphology and Embriology (RJME)**, v. 58, n.1, p33-40, 2017.

NOWELL, C.; RADTKE, F. Cutaneous Notch Signaling in Health and Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, v. 3, n. 12, a017772, 1 dez. 2013.

NUNES, Emily M; TALPE-NUNES, Valéria; SICHERO, Laura. Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus. **Clinics**, v. 73, e489s, 2018.

POGODA, Cloe S.; RODEN, Richard B. S.; GARCEA, Robert L. Immunizing against Anogenital Cancer: hpv vaccines. **Plos Pathogens**, v. 12, n. 5, e1005587, 19 maio 2016.

RATTAY, Stephanie *et al.* Human Beta Papillomavirus Type 8 E1 and E2 Proteins Suppress the Activation of the RIG-I-Like Receptor MDA5. **Viruses**, v. 14, n. 7, p. 1361, 22 jun. 2022.

ROLLISON, Dana E. *et al.* An Emerging Issue in Oncogenic Virology: the role of beta human papillomavirus types in the development of cutaneous squamous cell carcinoma. **Journal Of Virology**, v. 93, n. 7, e01003-18, abr. 2019.

SÁ, Naiana Bittencourt de *et al.* Epidermodisplasia verruciforme: apresentação clínica com variadas formas de lesões. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 41, p. 57-60, ago. 2011.

SCHILLER, John T.; LOWY, Douglas R.. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 10, p. 681-692, 10 set. 2012.

SKIN CANCER FOUNDATION. **Imagens de câncer de pele**. 2024. Disponível em: <https://www.skincancer.org/pt/skin-cancer-information/skin-cancer-pictures/>. Acesso em: 20 de set. de 2024.

SOUZA, Reynaldo José Sant'Anna Pereira de *et al.* Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no Estado de São Paulo - Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 657-662, ago. 2011.

TAMPA, Mircea *et al.* The Role of Beta HPV Types and HPV-Associated Inflammatory Processes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **Journal Of Immunology Research**, v. 2020, p. 1-10, 6 abr. 2020.

TOMMASINO, Massimo. HPV and skin carcinogenesis. **Papillomavirus Research**, v. 7, p. 129-131, jun. 2019.

TOMMASINO, Massimo. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. **Seminars In Cancer Biology**, v. 26, p. 13-21, jun. 2014.

VANDIVER, Amy R. *et al.* Detection of viral gene expression in risk-stratified biopsies reveals no active HPV in cutaneous squamous cell carcinoma. **Experimental Dermatology**, v. 30, n. 11, p. 1711-1716, 25 maio 2021.

VIARISIO, Daniele *et al.* Beta HPV38 oncoproteins act with a hit-and-run mechanism in ultraviolet radiation-induced skin carcinogenesis in mice. **Plos Pathogens**, v. 14, n. 1, e1006783, 11 jan. 2018.

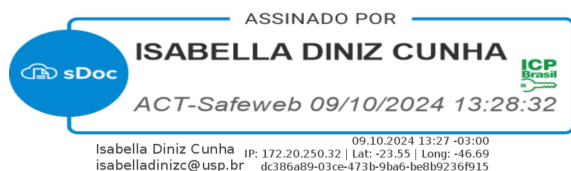
VINZÓN, Sabrina E. *et al.* Protective Vaccination against Papillomavirus-Induced Skin Tumors under Immunocompetent and Immunosuppressive Conditions: a preclinical study using a natural outbred animal model. **Plos Pathogens**, v. 10, n. 2, e1003924, 20 fev. 2014.

VINZÓN, Sabrina e; RÖSL, Frank. HPV vaccination for prevention of skin cancer. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 11, n. 2, p. 353-357, fev. 2015.

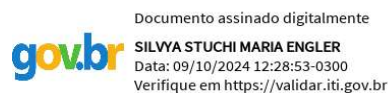
WALLACE, Nicholas A. *et al.* HPV 5 and 8 E6 Abrogate ATR Activity Resulting in Increased Persistence of UVB Induced DNA Damage. **Plos Pathogens**, v. 8, n. 7, e1002807, 12 jul. 2012.

WANG, Jennifer *et al.* Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, v. 70, n. 4, p. 621-629, abr. 2014.

WHITE, Elizabeth A. *et al.* Comprehensive Analysis of Host Cellular Interactions with Human Papillomavirus E6 Proteins Identifies New E6 Binding Partners and Reflects Viral Diversity. **Journal Of Virology**, v. 86, n. 24, p. 13174-13186, 15 dez. 2012.



Data e assinatura do aluno(a)



Data e assinatura do orientador(a)