

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado Papilomavírus Humano no contexto da imunodeficiência secundária devido transplante de órgãos sólidos: patogênese e associação com o câncer – revisão integrativa, realizado pelo(s) aluno(s) Gabriel Vezzani Lopes, Maria Antonia Angelini Martini, Rafael Bazoni Soares Maia, Rebecca Lubiani Bolorino e Victória Olenk Parra Silva, está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Medicina

Gabriel Vezzani Lopes

Maria Antonia Angelini Martini

Rafael Bazoni Soares Maia

Rebecca Lubiani Bolorino

Victória Olenk Parra Silva

**PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO CONTEXTO DA IMUNODEFICIÊNCIA
SECUNDÁRIA DEVIDO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS:
PATOGENESE E ASSOCIAÇÃO COM O CÂNCER – REVISÃO
INTEGRATIVA**

São Paulo

2025

Gabriel Vezzani Lopes

Maria Antonia Angelini Martini

Rafael Bazoni Soares Maia

Rebecca Lubiani Bolorino

Victória Olenk Parra Silva

**PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO CONTEXTO DA IMUNODEFICIÊNCIA
SECUNDÁRIA DEVIDO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS:
PATOGENESE E ASSOCIAÇÃO COM O CÂNCER – REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro
– UNISA, como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise.

Coorientador: Prof. Me. Hezio Jadir Fernandes
Jr.

São Paulo

2025

Gabriel Vezzani Lopes

Maria Antonia Angelini Martini

Rafael Bazoni Soares Maia

Rebecca Lubiani Bolorino

Victória Olenk Parra Silva

**PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO CONTEXTO DA IMUNODEFICIÊNCIA
SECUNDÁRIA DEVIDO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS:
PATOGENESE E ASSOCIAÇÃO COM O CÂNCER – REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise.

São Paulo, 12 de dezembro de 2025

Banca Examinadora

Prof. Dr. Jorge Figueiredo Senise.

Orientador

Prof. Ma. Ligia Raquel Malheiro Brito

Avaliadora

Profa. Ma. Claudia Maciel

Avaliador

CONCEITO FINAL _____

Gabriel Vezzani Lopes, Maria Antonia Angelini Martini, Rafael Bazoni Soares Maia, Rebecca Lubiani Bolorino, Victória Olenk Parra Silva, Hezio J. Fernandes Junior. *Papilomavírus Humano no contexto da imunodeficiência secundária devido transplante de órgãos sólidos: patogênese e associação com o câncer – revisão integrativa*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2025.

INTRODUÇÃO: O Papilomavírus Humano (HPV) é um agente viral com alta capacidade de gerar tumores especialmente em indivíduos imunocomprometidos, como os transplantados de órgãos sólidos. Este estudo tem como objetivo geral discutir a atual compreensão da patogênese do HPV e sua relação com o desenvolvimento de câncer em pacientes com imunossupressão secundária ao transplante de órgãos sólidos. Justifica-se pela alta frequência de realização de transplantes bem como a prevalência de infecção pelo vírus HPV no Brasil e os impactos da terapia imunossupressora, incluindo suas complicações tardias, como aumento de neoplasias associadas e o impacto na morbimortalidade desses pacientes. **METODOLOGIA:** O estudo foi desenvolvido por revisão integrativa da literatura, abrangendo artigos científicos publicados nas bases de dados PubMed e BVS entre os anos de 2014 e 2024. Foram selecionados 32 artigos com o recorte temático envolvendo os seguintes descritores: Pathogenesis. Cancer. Human Papillomavirus. Transplant recipients. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O ciclo replicativo do HPV envolve interação entre vírus e célula através de microabrasões nas células epiteliais e a multiplicação viral que é estritamente dependente do ciclo celular. Para manter a células em ciclo, as oncoproteínas E6 e E7 são expressas contribuindo ativamente para o processo de carcinogênese pois inativam as proteínas supressoras de tumor p53 e pRb. Essa inativação promove a imortalização celular, instabilidade genômica e transformação maligna. Em indivíduos imunocompetentes, esse processo pode ser sanado pelas células do sistema imune. No entanto, em pacientes transplantados ocorre a redução da vigilância imunológica e favorece a persistência da infecção e aumenta o risco de transformação maligna. Os principais cânceres associados ao HPV nesta população incluem câncer de pele não melanoma, anogenital e orofaríngeo. Estudos indicam que a incidência dessas neoplasias é de dois a cinco vezes maior do que na população geral, sendo agravado pela duração da terapia imunossupressora. Diante desse cenário, destaca-se a importância de uma abordagem multidisciplinar, que deve incluir a vacinação profilática antes do transplante, bem como a monitorização contínua por meio de protocolos específicos para identificação e tratamento precoce de lesões pré-malignas. **CONCLUSÃO:** O conhecimento aprofundado sobre a patogênese do HPV em pacientes transplantados é fundamental para a definição de estratégias eficazes de prevenção e manejo clínico. Este trabalho contribui para compreensão da relação entre imunossupressão e o processo de oncogênese associado ao HPV, ressaltando a importância de protocolos específicos voltados a essa população. Tais medidas têm o potencial de reduzir a morbimortalidade e de favorecer a qualidade de vida dos pacientes transplantados.

Palavras-chave: Pathogenesis. Cancer. Human Papillomavirus. Transplant recipients.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Human Papillomavirus (HPV) is a viral agent with a high capacity to generate tumors, especially in immunocompromised individuals, such as solid organ transplant recipients. This study aims to discuss the current understanding of HPV pathogenesis and its relationship with cancer development in patients with immunosuppression secondary to solid organ transplantation. This is justified by the high frequency of transplants and the prevalence of HPV infection in Brazil, as well as the impacts of immunosuppressive therapy, including its late complications such as increased associated neoplasms and the impact on morbidity and mortality in these patients. **METHODOLOGY:** This study was developed through an integrative literature review, encompassing scientific articles published in the PubMed and BVS databases between 2014 and 2024. Thirty-two articles were selected with the thematic focus involving the following descriptors: Pathogenesis. Cancer. Human Papillomavirus. Transplant recipients. **RESULTS AND DISCUSSION:** The HPV replicative cycle involves interaction between the virus and the cell through microabrasions in epithelial cells and viral multiplication, which is strictly dependent on the cell cycle. To maintain the cell cycle, the oncoproteins E6 and E7 are expressed, actively contributing to the carcinogenesis process by inactivating the tumor suppressor proteins p53 and pRb. This inactivation promotes cellular immortalization, genomic instability, and malignant transformation. In immunocompetent individuals, this process can be countered by immune system cells. However, in transplant patients, there is a reduction in immune surveillance, favoring the persistence of infection and increasing the risk of malignant transformation. The main cancers associated with HPV in this population include non-melanoma skin cancer, anogenital cancer, and oropharyngeal cancer. Studies indicate that the incidence of these neoplasms is two to five times higher than in the general population, and is aggravated by the duration of immunosuppressive therapy. Given this scenario, the importance of a multidisciplinary approach is highlighted, which should include prophylactic vaccination before transplantation, as well as continuous monitoring through specific protocols for the early identification and treatment of pre-malignant lesions. **CONCLUSION:** A thorough understanding of HPV pathogenesis in transplant patients is fundamental for defining effective prevention and clinical management strategies. This work contributes to understanding the relationship between immunosuppression and the oncogenesis process associated with HPV, highlighting the importance of specific protocols aimed at this population. Such measures have the potential to reduce morbidity and mortality and improve the quality of life of transplant patients.

Keywords: Pathogenesis. Cancer. Human Papillomavirus. Transplant recipients.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1	Fluxograma dos critérios de seleção dos artigos	14
Figura 2	Transformação celular por vírus oncogênicos	17
Figura 3	Mecanismos moleculares da carcinogênese induzida pelos HPV de alto risco	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Propriedades biológicas das proteínas dos HPV de baixo e de alto risco	16
-----------------	--	-----------

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. METODOLOGIA	12
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4. CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	27
APÊNDICE 1	31

**Papilomavírus Humano no contexto da imunodeficiência secundária devido
transplante de órgãos sólidos: patogênese e associação com o câncer –
revisão integrativa**

**Human Papillomavirus in the context of secondary immunodeficiency due to
solid organ transplantation: pathogenesis and association with cancer – an
integrative review.**

LOPES, Gabriel Vezzani¹

MARTINI, Maria Antonia Angelini²

MAIA, Rafael Bazoni Soares³

BOLORINO, Rebecca Lubiani⁴

SILVA, Victória Olenk Parra⁵

SENISE, Jorge Figueiredo⁶

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Papilomavírus Humano (HPV) é um agente viral com alta capacidade de gerar tumores especialmente em indivíduos imunocomprometidos, como os transplantados de órgãos sólidos. Este estudo tem como objetivo geral discutir a atual compreensão da patogênese do HPV e sua relação com o desenvolvimento de câncer em pacientes com imunossupressão secundária ao transplante de órgãos sólidos. Justifica-se pela alta frequência de realização de transplantes bem como a prevalência de infecção pelo vírus HPV no Brasil e os impactos da terapia imunossupressora, incluindo suas complicações tardias, como aumento de neoplasias associadas e o impacto na morbimortalidade desses pacientes. **METODOLOGIA:** O estudo foi desenvolvido por revisão integrativa da literatura, abrangendo artigos científicos publicados nas bases de dados PubMed e BVS entre os anos de 2014 e 2024. Foram selecionados 32 artigos com o recorte temático envolvendo os seguintes descritores: Pathogenesis. Cancer. Human Papillomavirus. Transplant recipients. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O ciclo replicativo do HPV envolve interação entre vírus e célula através de microabrasões nas células epiteliais e a multiplicação viral que é estritamente dependente do ciclo celular. Para manter a células em ciclo, as oncoproteínas E6 e E7 são expressas contribuindo ativamente para o processo de carcinogênese pois inativam as proteínas supressoras de tumor p53 e pRb. Essa inativação promove a imortalização celular,

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. gvezzanilopes@yahoo.com.br

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Mariaantoniamartini8@gmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Rafaelmaiaa02@gmail.com

⁴ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. Rebeccabolorino16@gmail.com

⁵ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. victoriaolenkparra@gmail.com

⁶ Professor Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro -SP – jsenise@prof.unisa.br

instabilidade genômica e transformação maligna. Em indivíduos imunocompetentes, esse processo pode ser sanado pelas células do sistema imune. No entanto, em pacientes transplantados ocorre a redução da vigilância imunológica e favorece a persistência da infecção e aumenta o risco de transformação maligna. Os principais cânceres associados ao HPV nesta população incluem câncer de pele não melanoma, anogenital e orofaríngeo. Estudos indicam que a incidência dessas neoplasias é de dois a cinco vezes maior do que na população geral, sendo agravado pela duração da terapia imunossupressora. Diante desse cenário, destaca-se a importância de uma abordagem multidisciplinar, que deve incluir a vacinação profilática antes do transplante, bem como a monitorização contínua por meio de protocolos específicos para identificação e tratamento precoce de lesões pré-malignas. **CONCLUSÃO:** O conhecimento aprofundado sobre a patogênese do HPV em pacientes transplantados é fundamental para a definição de estratégias eficazes de prevenção e manejo clínico. Este trabalho contribui para compreensão da relação entre imunossupressão e o processo de oncogênese associado ao HPV, ressaltando a importância de protocolos específicos voltados a essa população. Tais medidas têm o potencial de reduzir a morbimortalidade e de favorecer a qualidade de vida dos pacientes transplantados.

Palavras-chave: Pathogenesis. Cancer. Human Papillomavirus. Transplant recipients.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Human Papillomavirus (HPV) is a viral agent with a high capacity to generate tumors, especially in immunocompromised individuals, such as solid organ transplant recipients. This study aims to discuss the current understanding of HPV pathogenesis and its relationship with cancer development in patients with immunosuppression secondary to solid organ transplantation. This is justified by the high frequency of transplants and the prevalence of HPV infection in Brazil, as well as the impacts of immunosuppressive therapy, including its late complications such as increased associated neoplasms and the impact on morbidity and mortality in these patients. **METHODOLOGY:** This study was developed through an integrative literature review, encompassing scientific articles published in the PubMed and BVS databases between 2014 and 2024. Thirty-two articles were selected with the thematic focus involving the following descriptors: Pathogenesis. Cancer. Human Papillomavirus. Transplant recipients. **RESULTS AND DISCUSSION:** The HPV replicative cycle involves interaction between the virus and the cell through microabrasions in epithelial cells and viral multiplication, which is strictly dependent on the cell cycle. To maintain the cell cycle, the oncoproteins E6 and E7 are expressed, actively contributing to the carcinogenesis process by inactivating the tumor suppressor proteins p53 and pRb. This inactivation promotes cellular immortalization, genomic instability, and malignant transformation. In immunocompetent individuals, this process can be countered by immune system cells. However, in transplant patients, there is a reduction in immune surveillance, favoring the persistence of infection and increasing the risk of malignant transformation. The main cancers associated with HPV in this population include non-melanoma skin cancer, anogenital cancer, and oropharyngeal cancer. Studies indicate that the incidence of these neoplasms is two to five times higher than in the general population, and is aggravated by the duration of immunosuppressive therapy. Given this scenario, the importance of a multidisciplinary approach is highlighted, which

should include prophylactic vaccination before transplantation, as well as continuous monitoring through specific protocols for the early identification and treatment of pre-malignant lesions. **CONCLUSION:** A thorough understanding of HPV pathogenesis in transplant patients is fundamental for defining effective prevention and clinical management strategies. This work contributes to understanding the relationship between immunosuppression and the oncogenesis process associated with HPV, highlighting the importance of specific protocols aimed at this population. Such measures have the potential to reduce morbidity and mortality and improve the quality of life of transplant patients.

Keywords: Pathogenesis. Cancer. Human Papillomavirus. Transplant recipients.

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus não envelopado, com genoma de DNA de fita dupla, pertencente à família *Papillomaviridae*. A biologia desse vírus tem sido amplamente estudada em virtude de sua capacidade de infectar células epiteliais cutâneas e mucosas, bem como de induzir a formação de tumores de pele não melanoma, anogenitais (cervical, vaginal, vulvar, peniano e anal) e em áreas de cabeça e pescoço ⁽¹⁾.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), quase todas as pessoas sexualmente ativas serão infectadas pelo HPV em algum momento das suas vidas. No entanto, a maioria das infecções são assintomáticas, pois o sistema imunológico geralmente elimina o vírus do organismo. A infecção persistente pelos tipos de HPV de alto risco, como os tipos 16, 18, 31, 33, 45, 58, entre outros, está amplamente associada ao desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas, as quais podem evoluir para câncer de colo do útero, o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo ⁽¹⁾ e o terceiro mais frequente no Brasil ⁽²⁾.

Aproximadamente 15 a 20% dos cânceres no mundo estão associados a infecções virais oncogênicas, sendo o HPV responsável por 5% de todos os casos. Estima-se que 11,4% da população mundial esteja infectada pelo vírus, com maiores prevalências na África Subsaariana (24%), Europa Ocidental (21%) e América Latina (16%). O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum, acometendo 84% das mulheres sexualmente ativas e afetando 91% dos homens ao longo da vida. Entre 1990 e 2012, países que implementaram programas nacionais de imunização observam uma redução de 0,3% na incidência da infecção. Em contrapartida, em

países com menor infraestrutura em saúde, observou-se um aumento nos índices de infecção ⁽³⁾.

Em indivíduos transplantados, o uso crônico de imunossupressores compromete significativamente a vigilância imunológica, criando um ambiente propício para a persistência de infecções oncogênicas como o HPV. Estudos indicam que o transplante de órgãos está associado a um aumento de até 4 vezes no risco de desenvolvimento de câncer em geral, além de um risco 20 vezes maior para câncer de vulva e vagina, 10 vezes maior para câncer anal e de duas a quatro vezes maior para câncer de cabeça e pescoço ⁽⁴⁾. Além do aumento da incidência, nota-se um importante desafio terapêutico nesse grupo, uma vez que o manejo clínico é limitado por uma compreensão ainda insuficiente das variáveis da doença dependentes dos fatores do hospedeiro. As opções terapêuticas disponíveis, cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, frequentemente mostram-se ineficazes e estão associadas a baixas taxas de sobrevida ⁽³⁾.

Evidenciando a magnitude do problema, é importante compreender que o Brasil ocupa uma posição de destaque na realização de transplantes, ficando como o terceiro país do mundo em números de transplantes renais em 2022. De acordo com dados do Ministério da Saúde, em 2021 foram realizados 4.828 transplantes renais, o que representou aproximadamente 70% de todos os transplantes de órgãos realizados no país. Além disso, cerca de 90% desses procedimentos foram financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ⁽⁵⁾.

Diante deste cenário, é fundamental que os médicos reconheçam a importância do monitoramento rigoroso e do acompanhamento em longo prazo de pacientes imunossuprimidos em decorrência de transplantes de órgãos sólidos, considerando os riscos oncológicos associados. Os cânceres anogenitais, por exemplo, apresentam um período médio de desenvolvimento entre 84 a 112 meses após o transplante. O uso contínuo de agentes imunossupressores, embora essencial para evitar a rejeição do aloenxerto, está diretamente associado ao aumento do risco de malignidades nesse grupo populacional.

Em 2023, a taxa de infecção genital pelo HPV no Brasil atingiu 54,4% das mulheres sexualmente ativas e 41,6% dos homens, conforme pesquisa nacional. Esses dados reforçam a importância das políticas públicas de prevenção, como a

vacinação contra o HPV. A vacina quadrivalente, que protege contra os tipos 6,11, 16 e 18 do vírus, é disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e faz parte do calendário nacional de imunização. Ela está indicada para meninas de 9 a 14 anos, meninos de 11 a 14 anos, e para homens e mulheres imunossuprimidos de 9 a 45 anos, incluindo pessoas vivendo com HIV/aids, transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes oncológicos. Além da vacinação outra estratégia preventiva prevista nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo de Útero é a realização do exame citopatológico com maior frequência em mulheres imunossuprimidas. Recomenda-se que essas mulheres realizem o exame com intervalos semestrais no primeiro ano após o início da atividade sexual e, caso os resultados venham sem alterações, o acompanhamento deve ser anual ⁽⁵⁾.

A presente pesquisa justifica-se pela elevada frequência de transplantes de órgãos e pelas altas taxas de infecção pelo HPV no Brasil, bem como pelo risco aumentado de desenvolvimento de tumores associados a infecções virais em indivíduos submetidos à terapia imunossupressora, o que impacta negativamente a sobrevida desses pacientes após o transplante.

O objetivo geral do estudo foi discutir a atual compreensão da patogênese do HPV e sua relação com o desenvolvimento de câncer em pacientes com imunossupressão secundária ao transplante de órgãos sólidos.

2 METODOLOGIA

2.1 Desenho do Estudo

Para alcançar os objetivos propostos, foi realizada uma revisão integrativa da literatura ⁽⁶⁾. Esse tipo de revisão tem como principal finalidade responder a questões de pesquisa amplas sobre determinado campo ou fenômeno, permitindo a análise crítica e a síntese do conhecimento disponível. A execução da revisão integrativa seguiu as seguintes etapas: (1) formulação da pergunta norteadora; (2) estabelecimento dos critérios de elegibilidade e busca na literatura; (3) definição das informações a serem extraídas (4) avaliação dos estudos incluídos; e (5) interpretação/apresentação dos resultados.

Para a formulação da pergunta de pesquisa, utilizou-se a estratégia PCC, em que P representa a População (pacientes com imunossupressão secundária ao transplante de órgãos sólidos); C, o Conceito (infecção pelo HPV); e C, o Contexto (desenvolvimento de câncer). A partir dessa estrutura, definiu-se a seguinte pergunta norteadora para a revisão: Qual é a relação entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de câncer em pacientes imunossuprimidos pós-transplante de órgãos sólidos?

2.2 Critérios de Seleção

Foram incluídos estudos primários, como artigos completos, em idioma inglês, espanhol ou português, publicados nos últimos 10 anos, abrangendo o período de 2014 a 2024. Na plataforma do PubMed, obteve-se o total de 92 artigos, deste, foram utilizados na nossa pesquisa 29. Já no BVS, com uso dos descritores, adquiriu-se 36 artigos, que foram aplicáveis 2. E ainda 4 artigos não indexados em bases. Entre os artigos disponíveis em ambas as plataformas muitos não foram incluídos por não atingirem os critérios de elegibilidade estabelecidos para esta revisão. Os fatores de exclusão foram: (1) população inadequada, envolvendo transplante de células-tronco hematopoiéticas, indivíduos vivendo com HIV ou pacientes com imunodeficiência primária; (2) ausência de relação direta com HPV ou foco insuficiente na patogênese viral; (3) estudos centrados exclusivamente em β -HPV ou modelos experimentais com animais sem aplicabilidade clínica no contexto de transplante de órgãos; (4) escopo excessivamente amplo, abordando risco geral de câncer ou complicações dermatológicas sem foco no HPV; e (5) duplicidade ou sobreposição com estudos já incluídos, provenientes de um mesmo grupo de pesquisa sem acréscimo metodológico. Logo, optou-se por incluir apenas publicações que abordassem diretamente HPV mucoso de alto risco e baixo risco, a imunossupressão farmacológica crônica decorrente do transplante de órgãos sólidos e associação entre a infecção persistente e o desenvolvimento de neoplasias, garantindo alinhamento metodológico e consistência científica à revisão.

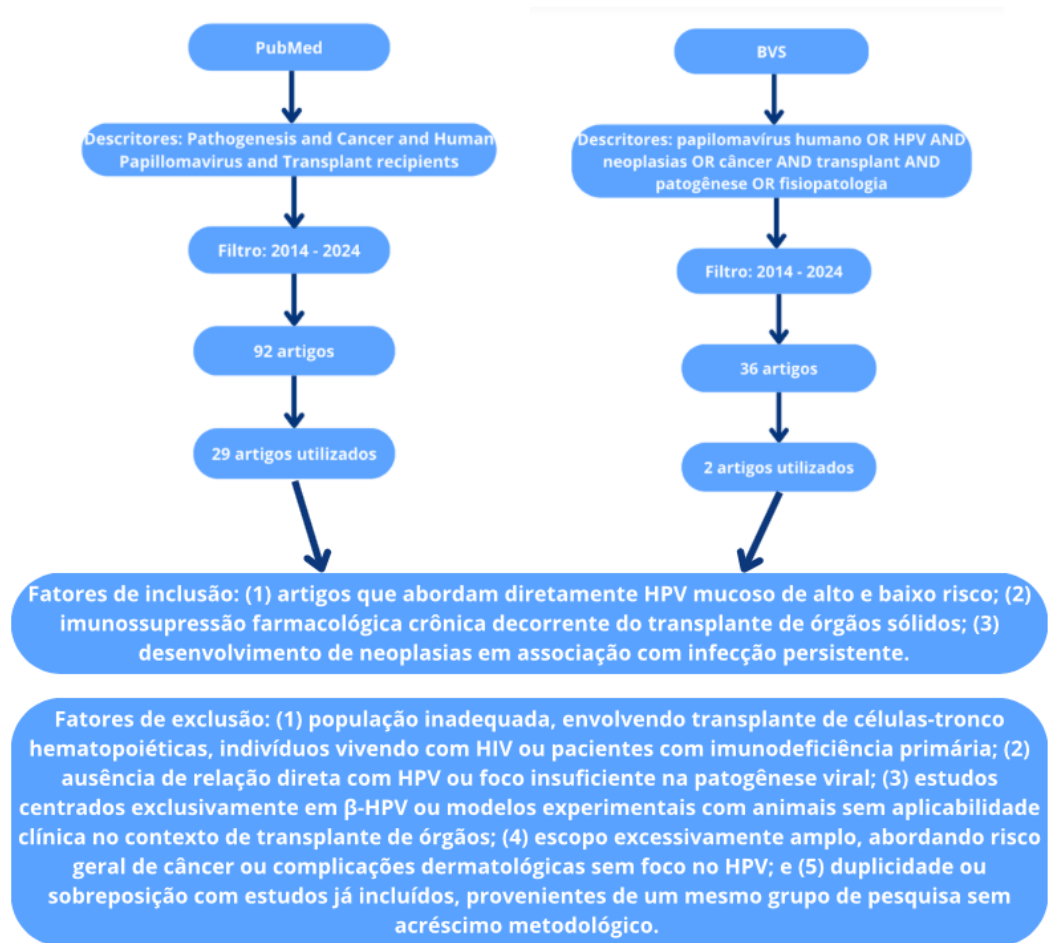


Figura 1 – Fluxograma dos critérios de seleção dos artigos

2.3 Coleta de Dados

Para a busca dos materiais, foram consultadas as bases de dados *PubMed* (*National Library of Medicine*) e a BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). A escolha dessas bases justificou-se por sua relevância para as áreas da saúde, abrangendo publicações nacionais e internacionais, o que contribui para alcançar os objetivos propostos.

Para a busca na literatura, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Papilomavírus Humanos*, *Patogênese*, *Hospedeiro Imunocomprometido*, *Transplante de Órgãos* e *Neoplasias*. No vocabulário *Medical Subject Headings (MeSH)*, foram empregados os descritores equivalentes: *Human Papillomavirus Infections*, *Pathogenesis*, *Immunocompromised Host*, *Organ Transplantation or transplant recipients* e *Neoplasms*.

A coleta de dados ocorreu com a realização das seguintes etapas: 1) leitura de títulos e resumos, para mapeamento inicial sobre as informações que respondiam o objetivo da pesquisa; 2) leitura do artigo na íntegra; 3) extração de informações.

2.4 Análise dos Dados

Após a seleção e leitura dos documentos na íntegra, estes foram organizados em uma planilha do Excel, com foco na extração de trechos que abordavam as unidades de registro relevantes para responder à pergunta do estudo. Além disso, foram sintetizadas e registradas informações incluindo ano de publicação, título, objetivos e principais resultados.

A partir da estratégia de busca, foram identificados o total 128 publicações. Após a leitura dos títulos e resumos, 96 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando na seleção de 32 artigos para leitura integral e análise detalhada.

Após esse procedimento, as principais informações (número identificador, referência e objetivo dos estudos) foram sistematizadas em um quadro-síntese. Esse material está disponível no Apêndice 1.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos dados permitiu a construção de dois temas principais. O primeiro, *“Patogênese molecular do HPV e a terapia imunossupressora”*, foi subdividido nos seguintes subtemas: organização estrutural e genômica do HPV; ciclo de multiplicação viral e processo de carcinogênese; e papel da terapia imunossupressora na aceleração do câncer relacionado ao HPV. O segundo tema abordado foi *“Risco de câncer relacionado ao HPV em indivíduos transplantados”*, que destaca o impacto da imunossupressão decorrente do transplante de órgãos sólidos na incidência aumentada de neoplasias associadas ao HPV, especialmente aquelas consideradas mais frequentes nessa população. A seguir, cada um desses temas será explorado de forma detalhada.

3.1 Patogênese molecular do hpv e a terapia imunossupressora

3.1.1 Organização estrutural e genômica

Os papilomavírus são pequenos, medindo entre 52 e 55 nm. Seu genoma é composto por DNA dupla-hélice, que codifica as proteínas virais organizadas em uma região de único filamento de DNA em fase de leitura aberta (ORF). Essa região tem a função de codificar diferentes proteínas que variam em sua função biológica, que podem ser classificadas em proteínas precoces ou E (*Early*) e proteínas tardias ou L (*Late*), conforme descrito no Quadro 1 ⁽⁷⁾.

Proteína	HPV de baixo risco	HPV de alto risco
E1	Ativação da replicação do DNA viral	
E2	Localização nuclear: ativação da replicação do DNA viral em sinergia com E1. Repressão da transcrição de E6 e de E7.	Localização citoplasmática: indução de apoptose, de instabilidades genômicas.
E4	Maturação de vírions	
E5		Estimulação da proliferação celular: reciclagem dos receptores pelo EGF e pelo PDGF. Inibição da expressão da membrana do MHC de classe I.
E6	Ligação de p53: repressão de sua atividade transcricional.	
E7		Proteína oncogênica, favorece a degradação da proteína de suscetibilidade ao retinoblastoma p105Rb.
L1	Proteína maior de capsídeo. Autojunção, se produzida <i>in vitro</i> .	
L2	Proteína menor de capsídeo.	

Quadro 1 – Propriedades biológicas das proteínas dos HPV de baixo e de alto risco. São Paulo, SP, Brasil, 2025.

Resumindo, as sete proteínas precoces (E) tem como principais funções, a regulação da expressão gênica viral e a transformação celular. Já as duas proteínas tardias (L) são responsáveis pela formação do capsídeo viral. Todas estas proteínas participam, em diferentes graus, do processo de malignização celular induzido pelo HPV, sendo as proteínas E6 e E7 particularmente importantes na transformação maligna das células. Além das regiões codificadoras, existe a região não codificante chamada de LCR (*Long Control Region*), o que atua na replicação do DNA viral e na transcrição dos genes virais ⁽⁸⁾.

3.1.2 Ciclo de multiplicação viral e carcinogênese

Após a infecção, a interação entre o HPV e a célula hospedeira ocorre por meio de receptores específicos para os diferentes tipos de HPV. Sabe-se que o HPV têm

predileção por epitélio escamoso em diferenciação . Após sua ligação aos receptores, o vírus é internalizado por endocitose, transportado ao núcleo por meio da rede protéica do citoesqueleto e sofre o desnudamento pouco antes de penetrar no núcleo celular ⁽⁹⁾.

A multiplicação viral ocorre inicialmente de forma limitada e controlada pelas proteínas E1 e E2, originando de 50 a 100 cópias de DNA viral por célula. Essa fase é denominada de estabelecimento do vírus, caracterizando-se como uma fase não produtiva, pois não há formação de vírions. Esse processo ocorre durante a fase S do ciclo celular ⁽⁹⁾.

O genoma viral é replicado no núcleo das células epiteliais em forma episomal. Ao passo que as células epiteliais vão se diferenciando, ocorre a produção das proteínas tardias do HPV. As proteínas L1 e L2 formam o capsídeo viral e novos vírions infectantes são produzidos e liberados por meio do processo de descamação das células epiteliais. Isso torna a mucosa infectante, contribuindo para a disseminação e o risco de infecção por HPV ⁽¹⁰⁾.

A Figura 1 ilustra o processo de transformação celular mediado por vírus oncogênicos. Já a Figura 2 descreve os principais mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese induzida pelos tipos de HPV de alto risco.

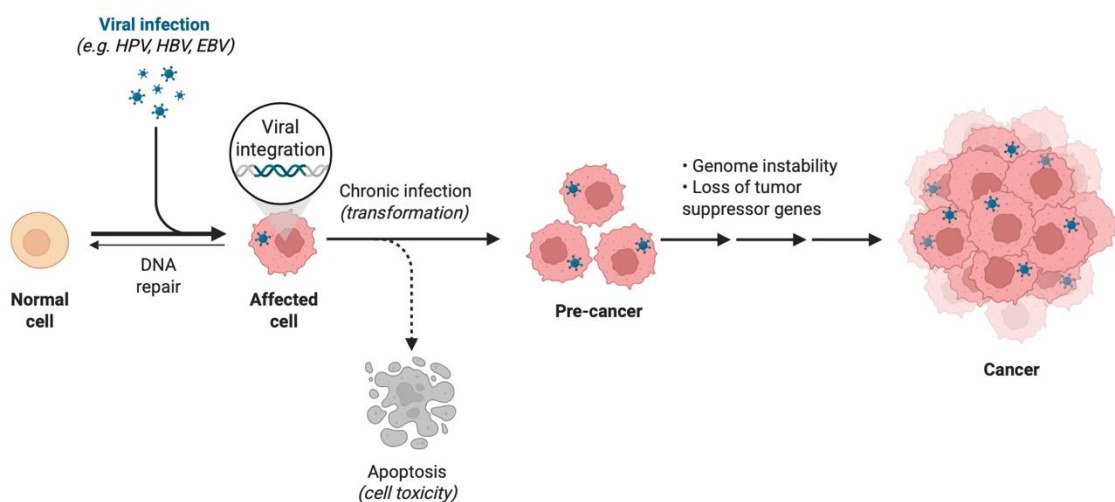


Figura 2 – Transformação celular por vírus oncogênicos: A infecção viral pode levar à integração do DNA viral na célula, resultando em infecção crônica. Isso pode causar instabilidade genômica e perda de genes supressores tumorais, favorecendo a progressão de célula normal a câncer. Em alguns casos, a célula afetada sofre apoptose por toxicidade viral.

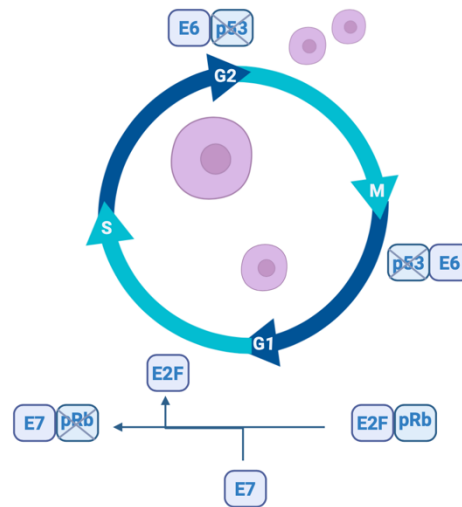


Figura 3 – Mecanismos moleculares da carcinogênese induzida pelos HPV de alto risco: A proteína viral E7 inativa a pRb, liberando o fator de transcrição E2F, que estimula a progressão celular para a fase S do ciclo celular. Simultaneamente, a proteína E6 promove a degradação da p53, inibindo a parada do ciclo ou a indução de apoptose frente a danos no DNA. A ação combinada de E6 e E7 compromete os mecanismos de controle celular, facilitando a instabilidade genômica e o acúmulo de mutações que levam ao câncer.

O vírus HPV integra-se ao DNA no núcleo da célula hospedeira e desregula a expressão das oncoproteínas E6 e E7. A proteína E6 promove a degradação da p53, resultando na perda da sua atividade. Para que isso ocorra, forma-se um complexo entre p53, E6 e E6AP, que leva à degradação da p53. Em condições fisiológicas, a p53 atua interrompendo o ciclo celular na fase G1 e induz a apoptose, permitindo a reparação do DNA da célula hospedeira ⁽⁷⁾.

Adicionalmente, a proteína E7 se liga ao inibidor de quinases dependentes de ciclina, o que leva à perda do controle do ciclo celular. A infecção pelo HPV induz a produção de genes virais nas células basais, favorecendo a replicação viral. Para o início desse processo, são necessárias as proteínas precoces E1 e E2. A proteína E2, além de participar da replicação, atua como repressor transcricional da expressão das oncoproteínas E6 e E7. A integração do vírus ao genoma humano ocorre por meio de um processo de rotação em círculo (rolling-circle), que constitui seu principal modo de replicação ⁽⁷⁾.

E6 expressa tanto pelos HPVs de alto quanto de baixo risco, é responsável por interromper a atividade transcricional da p53, a qual, em células normais, atua como reguladora negativa do crescimento celular, limitando a capacidade da célula de cessar o ciclo celular em G1 ou em G2 ou M ⁽¹¹⁾. Além disso, a proteína E6

desempenha importante função na degradação da p53, favorecendo a sua degradação pela associação da E6AP ou realizando o sequestro da p53 no citoplasma sem que haja a sua degradação, mas interrompendo sua função no ciclo celular. Por fim, a ativação de E6, leva à transcrição do gene hTERT, que codifica um gene que limita a catalização dos telômeros. Essa ativação favorece a atividade mitótica contínua das células anormais, prolongando seu tempo de vida ⁽¹¹⁾.

Desta forma, as proteínas E6 e E7 são consideradas as responsáveis pelo processo de malignização celular relacionada ao HPV, uma vez que promovem a imortalização e a transformação das células infectadas em células malignas. Ambas passam a ser expressas de forma contínua e concomitante quando ocorre interação com o genoma do HPV com o da célula hospedeira (processo exclusivo aos HPV de alto risco), levando a supressão anormal de E2 que configura a fase terminal do ciclo deste vírus ⁽¹¹⁾.

Outra proteína que vem sendo estudada no contexto da carcinogênese e que, devido a isso, tem se destacado como um potencial alvo terapêutico, é a Galectina. A família das galectinas é formada por um grupo de aminoácidos e pelo menos um domínio de reconhecimento de carboidratos conservados que, em condições fisiológicas, desempenham várias funções biológicas importantes na manutenção da homeostase, apoptose e angiogênese. No entanto, há evidências consistentes que associam a disfunção das galectinas à progressão tumoral por meio de mecanismos como a redução da vigilância imunológica, o estímulo à angiogênese, a migração e adesão de células tumorais e diminuição a resposta à quimioterapia ⁽⁴⁾. No caso de câncer induzido por HPV, mais especificamente o carcinoma espinocelular orofaríngeo, a Galectina-3 (Gal-3) mostrou-se mais expressa nos cânceres HPV de alto risco positivo do que nos casos HPV-negativos. A presença dessa galectina demonstrou estar associada a redução da progressão do ciclo celular, a inibição da apoptose de células anômalas, além de contribuir para a angiogênese e crescimento tumoral de diversos cânceres, incluindo o cabeça e pescoço. No microambiente tumoral, foi demonstrado que o Gal-3 favorece a tolerância imunológica mediada por macrófagos M2, induz a apoptose de linfócitos e diminui a ação antitumoral das células natural killer. E por fim, possui uma ação particular no contexto de HPV positivo de reprimir a expansão das células T, incluindo T CD8 no carcinoma de cabeça e pescoço. Atualmente, considerando seu papel central na patogênese tumoral,

inibidores de Gal-3 vêm sendo estudados como potenciais agentes terapêuticos para diversos tipos de câncer e outras doenças ⁽¹²⁾.

3.1.3 Papel da terapia imunossupressora na aceleração do câncer relacionado ao HPV

Em pacientes imunocompetentes, a maioria das infecções é controlada pelo *clearance viral*. A infecção por HPV, no geral, fica localizada nas superfícies das mucosas e da pele, raramente cursando com viremia, distanciando do sistema linfático e vascular, onde as respostas imunes adaptativas são iniciadas ⁽¹⁰⁾.

No entanto, indivíduos imunocompetentes, contam com uma resposta imunológica eficaz a qual limita o processo infeccioso e as posteriores recidivas pelos mesmos genótipos virais. Cerca de 80-90% das infecções por HPV são transitórias e desaparecem de forma espontânea em 24 meses nesta população ⁽⁴⁾.

Por outro lado, em pacientes transplantados de órgãos sólidos, a terapia imunossupressora deve ser mantida de forma vitalícia, a fim de atingir um estado em que a ação das células T citotóxicas são bloqueadas, de forma a evitar a rejeição do órgão transplantado. No entanto, essa diminuição da imunovigilância ⁽⁴⁾ resulta em inúmeros efeitos adversos, como o aumento da suscetibilidade a infecções, entre elas, a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) ⁽¹³⁾, e na incapacidade do hospedeiro de realizar o *clearance viral*, levando a infecção persistente, que resulta em maior probabilidade câncer induzido pelo vírus ⁽¹⁰⁾.

As células T desempenham importante função na prevenção de infecções crônicas. Na infecção inicial, células TCD8 têm como alvo as proteínas virais E6 e E7 e em infecções subsequentes, a memória imunológica das células T específicas para os antígenos precoces, a fim de eliminar as células infectadas por vírus com o objetivo de prevenir o estabelecimento da doença. Tal condição foi comprovada ao observar que a ausência de célula TCD8 específica para os oncogenes do HPV foram associados à neoplasia intraepitelial de alto grau ⁽³⁾.

Em indivíduos transplantados, em um cenário de imunossupressão, que favorece a diminuição da vigilância imunológica, contribuindo para as células

infectadas pelos vírus consigam evitar as células do sistema imunológico e se proliferarem ao invés de serem destruídas. Ademais, sabe-se que o nível de imunossupressão e conseqüentemente os efeitos adversos, variam de acordo com o órgão, nível de compatibilidade do HLA entre doador e receptor, regime medicamentoso, que quando somados aos fatores de risco, potencializa as chances do desenvolvimento de câncer relacionado ao HPV ⁽¹³⁾, esta diferença será discutida no tópico a seguir.

3.2 Desenvolvimento de lesões relacionadas ao hpv em transplantados

Mais de 200 tipos de HPV foram identificados e classificados, de acordo com a sua capacidade oncogênica, em baixo e alto risco ⁽¹⁴⁾. Ambos os tipos são capazes de produzir lesões que culminam em grande comprometimento na qualidade de vida dos indivíduos transplantados, os quais serão melhor detalhados a seguir:

Lesões associadas ao HPV de baixo risco

- 1. Condiloma acuminado ou verruga genital:** É uma doença sexualmente transmissível comum associada ao HPV, principalmente os tipos 6 e 11 ⁽¹⁵⁾. São lesões benignas e proliferativas que aparecem clinicamente como pápulas ou placas macias em região genital externa, podendo aparecer também em canal anal, colo do útero, vulva e uretra.

Associa-se pacientes imunossuprimidos em uso de imunossupressores com condilomas maiores, que frequentemente são resistentes ao tratamento e com taxas de recorrência elevadas ⁽¹⁴⁾. Ambos os artigos revisados reforçam a importância da testagem para HPV em receptores de transplante do sexo masculino – prática que tem sido incomum – visto que a busca pela cura destas lesões pode representar um processo frustrante tanto para o médico quanto para o paciente.

- 2. Verruga plantar grave:** Existe ainda um caso descrito na literatura de verrugas plantares causadas pelo HPV de baixo risco que surgiram após sete anos de

transplante cardíaco, causando dor, inchaço e grande comprometimento na qualidade de vida da paciente. Esta paciente obteve melhora do quadro por meio de procedimento agressivo para redução do volume da lesão associado ao cidofovir, passando a suportar o próprio peso sem dificuldade e com melhora do estado clínico e funcional ⁽¹⁶⁾.

Lesões associadas ao HPV de alto risco

Estudo evidencia que pacientes submetidos a transplante de órgãos apresentaram maior morbidade por câncer relacionado ao HPV de alto risco nos primeiros cinco anos após a identificação de uma infecção sintomática por HPV. No mesmo período, nenhum caso de câncer foi identificado entre os pacientes sem histórico de transplante, sendo que aproximadamente um terço dos novos cânceres nesse grupo foi observado após nove anos de acompanhamento ⁽¹⁷⁾.

Os cânceres mais incidentes em pacientes transplantados, são:

1. Câncer de pele não melanoma: Trata-se do tipo de câncer mais frequente tanto em indivíduos imunocompetentes quanto em imunossuprimidos ⁽¹⁸⁾. Nos primeiros, o tipo mais comum é o carcinoma basocelular, que ocorre de três a seis vezes mais do que o carcinoma espinocelular (CEC). No entanto, entre pacientes transplantados, essa relação se inverte: o CEC ocorre de 50 a 100 vezes mais que o basocelular ⁽⁸⁾. O principal fator de risco para o desenvolvimento desses cânceres continua sendo a exposição aos raios ultravioleta (UV) ⁽²⁰⁾. O desenvolvimento desta malignidade ocorre em até 15 anos após o enxerto, fator variável em relação a intensidade e duração da terapia imunossupressora ⁽¹⁹⁾.

O aumento da incidência do CEC em pacientes imunossuprimidos está relacionado, principalmente, à infecção pelo papilomavírus humano tipo beta (HPV beta), que estão amplamente presentes na pele de indivíduos imunocompetentes, porém induzem verrugas com mais frequência em imunossuprimidos ⁽²⁰⁾ cuja prevalência destas lesões pode ser mais de 100 vezes maior. Estudos apontam que as oncoproteínas E6 e E7, codificadas por esse subtipo viral, desempenham um papel central na indução do processo oncológico ⁽²¹⁾. Porém tal conceito não está muito bem

estabelecido, pois o DNA viral não obrigatoriamente se faz presente em todas as células cancerígenas e também pode ser encontrado na microbiota da pele da população geral ⁽¹⁹⁾.

Essas oncoproteínas atuam inibindo a função da p53, proteína responsável por regular o ciclo celular e promover a apoptose em caso de danos ao DNA. A inativação da p53 favorece a replicação descontrolada do DNA viral e impede os mecanismos de defesa celular contra alterações tumorais. Especificamente, a proteína E6 suprime os sinais de alerta da presença de um tumor, permitindo que as células infectadas continuem acumulando mutações genéticas, o que contribui para o início e a progressão da carcinogênese cutânea associada ao HPV beta ⁽²¹⁾.

Um estudo experimental realizado com camundongos teve como objetivo comparar as taxas de incidência de câncer entre indivíduos transplantados e as taxas padronizadas na população geral. Os resultados indicaram que a imunidade mediada por células T contra papilomavírus comensais exerce um papel protetor contra o desenvolvimento de câncer de pele em indivíduos imunocompetentes. Esses achados sugerem que a perda dessa resposta imune específica em pacientes imunossuprimidos pode ser um dos principais fatores responsáveis pelo aumento da oncogenicidade do HPV, especialmente em neoplasias cutâneas associadas à imunossupressão ⁽²²⁾.

O uso de inibidores de calcineurina (ciclosporina A e tacrolimus), medicamentos amplamente utilizados como imunossupressor em transplantados de órgãos sólidos, atua inibindo a produção de citocinas envolvidas na resposta de células T, ativação da apoptose induzida por UV-B e reparo de DNA em queratinócitos. Portanto a ciclosporina A pode contribuir para formação do câncer não apenas suprimindo a imunidade antiviral ou antitumoral mas também prejudicando o reparo do DNA mutado ⁽¹⁰⁾.

Portanto, o estudo de Dorfer *et al.* ⁽¹⁹⁾ sugere estimular investigações sobre diferentes opções para prevenir o desenvolvimento ou restringir a invasão metastática de carcinomas espinocelulares cutâneos em receptores de transplante de órgãos, como estratégias antivirais (por exemplo, vacinação antes do transplante de órgãos,

tratamento antiviral oportuno), substituição de do imunossupressor, evitando o uso de ciclosporina A ⁽¹⁹⁾.

2. Câncer anogenital: A infecção anal pelo papilomavírus humano principalmente o HPV 16 é um importante fator etiológico para lesões pré-cancerosas anais e carcinoma de células escamosas ⁽²³⁾. Algumas populações, são acometidas com mais frequência, quando infectadas por HPV, são elas: pacientes vivendo com HIV, homens que fazem sexo com homens, mulheres com histórico prévio de neoplasia genital, receptores de órgãos sólido ⁽²⁴⁾. E outros com maior variação na literatura que abrangem: duração da terapia imunossupressora, pacientes jovens e nulíparas ⁽²⁵⁾.

Nos últimos anos houve um aumento substancial de carcinoma espinocelular anal com projeção de aumento nas próximas décadas incluindo os receptores de órgãos sólidos ⁽²³⁾. De acordo com o *National Health Service Organ Donation e o Transplantation Activity Report de 2017/18*, teve um aumento de 7% de transplantes de rins, 8% de transplantes de fígado e 20% de transplantes de pulmão ou coração-pulmão em comparação com o ano anterior. Devido o aumento da expectativa de vida dos transplantados, e com isso, aumento do risco e concomitantemente do tempo de infecção pelo HPV e o desenvolvimento das neoplasias. Um período de mais de 5 anos do enxerto, implica em maior incidência de cânceres anais *in situ* e invasivos ⁽²³⁾.

Estudos epidemiológicos evidenciam que 20-50% dos receptores de transplantes de órgãos sólidos apresentam HPV anal detectável e aumento de 10 vezes no risco relativo de desenvolver carcinoma de células escamosas anais ⁽⁹⁾.

Um estudo chinês evidenciou que pacientes que realizaram transplante renal tiveram uma menor taxa de regressão espontânea da citologia cervical anormal em comparação com imunocompetentes. A infecção assim como o desenvolvimento das neoplasias intracelulares aumentou com o tempo de uso da terapia imunossupressora, que comprova que o desenvolvimento do câncer associado ao HPV são evitáveis com o rastreio através do Papanicolau de forma rotineira e cuidadosa ⁽²⁵⁾.

Um estudo de 1.023 mulheres após transplante renal na Holanda, houve um risco cinco vezes maior de câncer cervical, seguido por um risco 41 vezes maior na vulva e um risco 122 vezes maior de câncer anal no transplantado em comparação com a população em geral. Em 91,7% das lesões, o HR-HPV foi detectado, com 54,5% sendo atribuídos ao HPV16 ⁽³⁾.

Um estudo de Kruger-Corcorant *et al* ⁽⁸⁾ que mostra a incidência do aparecimento de lesão verrucosa em um período de 11 anos após o transplante, obteve que no primeiro ano de transplante, os transplantados renais tiveram uma maior incidência de verrugas associadas ao HPV (incidência de 11,9%) seguido de pulmão, rim-pâncreas, coração e fígado. Depois dos 11 anos de transplantes os receptores de pulmão tiveram maior incidência representando um número acima de 30%, logo após em ordem de frequência apresentaram também os receptores de coração, rim, rim-pâncreas e por fim, fígado ⁽⁸⁾.

Há suspeitas que a alta paridade está relacionada com a fisiopatologia da carcinogênese e esta hipótese está baseada em níveis aumentados de progesterona e estrógeno durante as semanas finais de gravidez pois alteram as junções estreitas entre epitélio escamoso e colunar, aumentando atividade oncogênica do HPV ⁽³⁾.

Considerando a imunossupressão e a alta prevalência de HPV no Brasil, a coleta de citologia oncótica anual é adequada ⁽²⁶⁾. Assim como a vacinação contra HPV nonavalente cobre os principais genótipos de HPV de alto risco responsáveis por 70% dos cânceres cervicais e 90% dos outros cânceres relacionados ao HPV. É imunoprevenível e recomendada antes dos transplantes, embora possa ter eficácia reduzida após ⁽²⁷⁾.

No entanto, receptores jovens que realizaram transplante de pulmão obtiveram respostas da vacina significativamente baixa, sendo um resultado condizente com outros estudos referentes a outras vacinas. Por isso, pode-se pensar que a vacinação pós-transplante pode ser mais benéfica para esses pacientes ⁽²⁸⁾.

3. Câncer de cabeça e pescoço: O carcinoma orofaríngeo é o terceiro câncer mais comum em pacientes receptores de transplante de órgão sólido. Fica atrás apenas do carcinoma vulvar e anal ⁽⁹⁾.

Acredita-se que o câncer de cabeça e pescoço associado ao HPV originam-se na base da língua e amígdalas ⁽²⁹⁾ e que o HPV16 salivar tem alta associação com câncer oral, já o HPV18 salivar é encontrado com menos frequência em tumores de orofaringe (1,7%) em comparação com tumores de cavidade oral (2,7%) – isso porque o HPV18 tem tropismo por tecido glandular e adenocarcinomas enquanto a maioria dos cânceres de cabeça e pescoço são predominantemente do tipo carcinoma de células escamosas ⁽³⁰⁾.

Nos estudos de González et al., Kreimer et al. e Ndyae et al. também encontraram baixa prevalência de HPV18 em tumores de orofaringe, no entanto, esses estudos relataram uma prevalência maior de HPV18 em câncer oral. Essas diferenças podem ser explicadas pelo efeito de diferentes covariáveis na prevalência do HPV, como localização geográfica, estilos de vida (álcool, tabaco ou atividade sexual) ⁽³⁰⁾.

Atualmente existem controvérsias literárias referente ao uso nocivo do álcool e a associação do mesmo com lesões malignas pelo HPV em transplantados, sendo isto observado na análise dos estudos de González et al., que considera o etilismo um fator de risco para o desenvolvimento do câncer e Joseph E et al que aponta elevado risco para câncer de língua e outros carcinomas de células escamosas em receptores hepáticos cuja indicação para transplante foi a cirrose hepática. Em imunossuprimidos o risco foi modestamente elevado em comparação a população geral dos EUA ⁽³¹⁾, enquanto Sindrewicz et al. alega que o uso da substância não traz riscos adicionais para o desenvolvimento de tais neoplasias.

O tabagismo representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer oral relacionado ao HPV. Mulheres tabagistas são mais propensas ao desenvolvimento de malignidades em relação aos homens, porém estatisticamente o sexo masculino está relacionado a maior prevalência do uso do tabaco, o que implica em maior acometimento destes, devido a diminuição da resistência imunológica da membrana mucosa e aumento da suscetibilidade da infecção por HPV ⁽³²⁾.

No estudo de Sindrewicz et al., indivíduos com sexarca abaixo de 16 anos, apresentam risco elevado de infecção pelo papilomavírus em comparação a aqueles sem infecção. Ademais correlaciona maior risco para aqueles indivíduos que apresentam 6 ou mais parceiros sexuais orais ⁽³²⁾.

A vigilância imunológica prejudicada parece permitir múltiplas incidências de gênese de tumor decorrentes do HPV e maior potencial de crescimento, o qual raramente seria visto no estado imunológico normal ⁽³³⁾.

Por fim, vale citar a papilomatose oral causada pelo HPV, condição benigna, que pode se apresentar como lesões exofíticas ou pediculadas dos lábios, língua ou assoalho da boca, pode causar extrusão dolorosa dos dentes e progredir para displasia e malignidade ⁽¹⁰⁾.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que a carcinogênese induzida por HPV está diretamente relacionada à ação das oncoproteínas virais E6 e E7, que promovem a degradação das proteínas supressoras tumorais p53 e pRb. Esse processo desregula o ciclo celular, favorece a evasão da apoptose e aumenta a instabilidade genômica, especialmente em indivíduos imunossuprimidos, como os receptores de transplantes de órgãos sólidos.

Embora a imunossupressão não seja, por si só, causadora do câncer, ela compromete a resposta imunológica do hospedeiro frente à infecção pelo HPV, facilitando o desenvolvimento de neoplasias, como câncer de pele não melanoma, anogenitais e orofaríngeos. Além disso, fatores relacionados à doença de base e aos hábitos de vida que antecederam o transplante também contribuem para esse risco.

Dessa forma, reforça-se a necessidade de vigilância contínua, acompanhamento personalizado e adoção de medidas preventivas por meio de protocolos específicos, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade e promover melhor qualidade de vida a esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2025 Jun 4].

2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Dados e números sobre câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2023.
3. Hewavisenti RV, Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. *Front Immunol.* 2023;14:1140650.
4. The Lancet Oncology. More needed to improve early cancer diagnosis. *Lancet Oncol.* 2024;25(1):1.
5. Ministério da Saúde (BR). Brasil é o terceiro maior transplantador de rim do mundo [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 Mar 11 [citado 2025 Jun 4]. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/03/brasil-e-o-terceiro-maior-transplantador-de-rim-do-mundo>
6. Toronto CE, Remington R. A step-by-step guide to conducting an integrative review. New York: Springer; 2020.
7. Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health.* 2023;16(4):626–31.
8. Stiebing BN, Rosado FG, Vos JA. Human papillomavirus-related malignancies in the setting of posttransplantation immunosuppression. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(6):711–4.
9. Burd EM, Dean CL. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4):DMIH2-0001-2015.
10. Chin-Hong PV, Reid GE. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13590.
11. Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, et al. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1217–24.
12. Coppock JD, Mills AM, Stelow EB. Galectin-3 expression in high-risk HPV-positive and negative head & neck squamous cell carcinomas and regional lymph node metastases. *Head Neck Pathol.* 2021;15(1):163–8.

13. Wielgos A, Pietrzak B, Suchonska B, Sikora M, Rudnicka L, Wielgos M. A six-year gynecological follow-up of immunosuppressed women with a high-risk human papillomavirus infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3152.
14. Florin HJ, Snoeck R, Van Cleynenbreugel B, Albersen M. Treatment of intraurethral condylomata acuminata with surgery and cidofovir instillations in two immunocompromised patients and review of the literature. *Antiviral Res*. 2018;158:238–43.
15. Hamano I, Hatakeyama S, Yamamoto H, Fujita T, Murakami R, Shimada M, et al. Condyloma acuminata of the urethra in a male renal transplant recipient: a case report. *Transplant Proc*. 2018;50(8):2553–7.
16. D'Souza GF, Zins JE. Severe plantar warts in an immunocompromised patient. *N Engl J Med*. 2017;377(3):267.
17. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. *Mus musculus* papillomavirus 1 is a key driver of skin cancer development upon immunosuppression. *PLoS Pathog*. 2021;17(2):e1009443.
18. Skorstengaard M, Bang Christensen S, Krarup Hansen A, Høgdall E, Kjaer SK, Schmiedel S. Carcinogenesis and cancer progression in de novo anal squamous cell carcinoma after organ transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2024;37:12215.
19. Sindrewicz K, Radwan M, Skulimowska J, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the head and neck area of patients after kidney transplantation treated with immunosuppressive therapy. *Oral Oncol*. 2020;107:104777.
20. Pierangeli A, Antonelli G, Gentile G. Immunodeficiency-associated viral oncogenesis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):975–83.
21. Chockalingam R, Downing C, Tying SK. Cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *J Clin Med*. 2015;4(6):1229–39.
22. Strickley JD, Messerschmidt JL, Awad ME, Li T, Hasegawa T, Ha DT, et al. Immunity to commensal papillomaviruses protects against skin cancer. *Nature*. 2019;575(7783):519–22.
23. Albuquerque A, Stirrup O, Nathan M, Clifford GM. Burden of anal squamous cell carcinoma, squamous intraepithelial lesions and HPV16 infection in solid organ

- transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2020;20(12):3520–8.
24. Martínez-Madrigal C, Torres-Ramírez A, Ramírez-Del Val A, et al. Anal human papillomavirus infection in kidney transplant recipients compared with immunocompetent controls. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(2):e13497.
 25. Ranjan R, Sarkar R, Garg VK, Bansal S. Acquired epidermodysplasia verruciformis in a renal transplant patient: a case report. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(1):41–4.
 26. Juliato CRT, Guida JP, Surita F. Mulheres após transplante de órgãos sólidos: um olhar sobre a saúde ginecológica. *Braz J Transplant.* 2023;26(1).
 27. Dellino M, Cascardi E, Tomasone V, Loizzi V, Cantatore C, Sorrenti S, et al. Communications is time for care: An Italian monocentric survey on human papillomavirus (HPV) risk information as part of cervical cancer screening. *J Pers Med.* 2022;12(9):1387.
 28. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Quadrivalent HPV (4vHPV) vaccine immunogenicity and safety in women using immunosuppressive drugs due to solid organ transplant. *Am J Transplant.* 2021;21(10):3355–64.
 29. Chin-Hong PV. Human papillomavirus in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol.* 2016;36(5):397–404.
 30. Rapado-González Ó, Castelo-López I, Lindemann ML, Arias-Loste MT, Bonilla-Gracia E, Sánchez-López AJ, et al. Association of salivary human papillomavirus infection and oral and oropharyngeal cancer: A meta-analysis. *J Clin Med.* 2020;9(5):1305.
 31. Tota JE, Engels EA, Madeleine MM, Clarke CA, Lynch CF, Hernandez BY, et al. Risk of oral tongue cancer among immunocompromised transplant recipients and human immunodeficiency virus-infected individuals in the United States. *Cancer.* 2018;124(12):2515–22.
 32. Chen M, Cui Q, Chen M, Li Y, He J, Wu W, et al. Risk of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial lesions in Chinese renal transplant recipients. *Front Oncol.* 2022;12:905548.
 33. Kwak EJ, Choi YH, Park W, Cho ES. Oral papillomatosis in immunocompromised patients: A case series of kidney transplant recipients and myelodysplastic syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(1):128–33

APÊNDICE 1

Numeração	Referência	Objetivo
1.	World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2025 Jun 4].	Informar sobre o câncer de colo do útero, destacando que ele é prevenível e orientando sobre prevenção, rastreamento e metas globais para sua eliminação.
2.	Instituto Nacional de Câncer (INCA). Dados e números sobre câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2023.	O relatório do INCA tem como objetivo apresentar dados atualizados sobre o câncer do colo do útero no Brasil, fornecendo informações essenciais para apoiar gestores e profissionais de saúde no planejamento, monitoramento e aprimoramento das ações de prevenção, rastreamento, diagnóstico e tratamento dessa doença no SUS.
3.	Hewavisenti RV, Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. <i>Front Immunol.</i> 2023;14:1140650.	Resumo de como o HPV causa doenças em pessoas imunodeficientes e apresentar novas terapias que podem reduzir o alto risco de câncer associado.
4.	The Lancet Oncology. More needed to improve early cancer diagnosis. <i>Lancet Oncol.</i> 2024;25(1):1.	Destacar a necessidade de melhorar o diagnóstico precoce do câncer globalmente
5.	Ministério da Saúde (BR). Brasil é o terceiro maior transplantador de rim do mundo [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 Mar 11 [citado 2025 Jun 4]. Disponível em: https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/03/brasil-e-o-terceiro-maior-transplantador-de-rim-do-mundo	Informações de que o Brasil é o terceiro maior transplantador de rim do mundo e apresentar dados atualizados sobre transplantes no país.
6.	Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission,	Revisar a infecção pelo HPV, vias de transmissão e avanços em vacinas relacionadas ao câncer.

	and progress in vaccines. <i>J Infect Public Health</i> . 2023;16(4):626–31.	
7.	Stiebing BN, Rosado FG, Vos JA. Human papillomavirus-related malignancies in the setting of posttransplantation immunosuppression. <i>Arch Pathol Lab Med</i> . 2018;142(6):711–4.	Descrever malignidades relacionadas ao HPV em pacientes imunossuprimidos após transplante.
8.	Burd EM, Dean CL. Human Papillomavirus. <i>Microbiol Spectr</i> . 2016;4(4):DMIH2-0001-2015.	Revisar a biologia, epidemiologia e impacto clínico do HPV, destacando como a imunossupressão aumenta persistência viral e risco de transformação maligna.
9.	Chin-Hong PV, Reid GE. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. <i>Clin Transplant</i> . 2019;33(9):e13590.	Fornecer diretrizes práticas para diagnóstico, prevenção e manejo da infecção por HPV em receptores de transplantes de órgãos sólidos.
10.	Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, et al. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. <i>Br J Dermatol</i> . 2017;177(5):1217–24.	Explicar os mecanismos pelos quais receptores de transplante desenvolvem carcinoma espinocelular cutâneo.
11.	Coppock JD, Mills AM, Stelow EB. Galectin-3 expression in high-risk HPV-positive and negative head & neck squamous cell carcinomas and regional lymph node metastases. <i>Head Neck Pathol</i> . 2021;15(1):163	Avaliar a expressão de galectina-3 em carcinomas de cabeça e pescoço HPV-positivos e negativos e suas metástases.
12.	Wielgos A, Pietrzak B, Suchonska B, Sikora M, Rudnicka L, Wielgos M. A six-year gynecological follow-up of immunosuppressed women with a high-risk human papillomavirus infection. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2022;19(6):3152.	Acompanhar por seis anos mulheres imunossuprimidas com HPV de alto risco para avaliar evolução e risco clínico.
13.	Florin HJ, Snoeck R, Van Cleynenbreugel B, Albersen M. Treatment of intraurethral condylomata acuminata with surgery and cidofovir instillations in two immunocompromised patients and review of the literature. <i>Antiviral Res</i> . 2018;158:238–43.	Descrever a experiência clínica com dois pacientes imunocomprometidos portadores de condilomas acuminados intrauretrais, avaliando a eficácia da combinação de tratamento cirúrgico e instilações de cidofovir, além de revisar a literatura disponível sobre essa abordagem terapêutica.

14.	Hamano I, Hatakeyama S, Yamamoto H, Fujita T, Murakami R, Shimada M, et al. Condyloma acuminata of the urethra in a male renal transplant recipient: a case report. <i>Transplant Proc.</i> 2018;50(8):2553–7.	Relatar um caso clínico de condiloma acuminado localizado na uretra de um paciente do sexo masculino após transplante renal, discutindo desafios diagnósticos e terapêuticos em indivíduos imunossuprimidos.
15.	D'Souza GF, Zins JE. Severe plantar warts in an immunocompromised patient. <i>N Engl J Med.</i> 2017;377(3):267.	Apresentar um caso ilustrativo de verrugas plantares extensas e graves em um paciente imunocomprometido, destacando manifestações clínicas e dificuldades no manejo dessa infecção por HPV em indivíduos com imunidade reduzida.
16.	Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. <i>Mus musculus papillomavirus 1 is a key driver of skin cancer development upon immunosuppression.</i> <i>PLoS Pathog.</i> 2021;17(2):e1009443.	Investigar como o MmuP V1 contribui para câncer de pele em condições de imunossupressão, usando modelos murinos.
17.	Skorstengaard M, Bang Christensen S, Krarup Hansen A, Høgdall E, Kjaer SK, Schmiedel S. Carcinogenesis and cancer progression in de novo anal squamous cell carcinoma after organ transplantation: a systematic review. <i>Transpl Int.</i> 2024;37:12215.	Revisar carcinogênese e progressão do carcinoma anal escamoso de novo em transplantados.
18.	Sindrewicz K, Radwan M, Skulimowska J, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the head and neck area of patients after kidney transplantation treated with immunosuppressive therapy. <i>Oral Oncol.</i> 2020;107:104777.	Determinar a prevalência de HPV na região de cabeça e pescoço de pacientes transplantados renais em imunossupressão crônica.
19.	Pierangeli A, Antonelli G, Gentile G. Immunodeficiency-associated viral oncogenesis. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2015;21(11):975–83.	Revisar como estados de imunodeficiência favorecem vírus oncogênicos e aumentam o risco de câncer, explicando mecanismos diretos e indiretos da oncogênese viral.
20.	Chockalingam R, Downing C, Tying SK. Cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. <i>J Clin Med.</i> 2015;4(6):1229–39.	Revisar o desenvolvimento de carcinoma cutâneo escamoso em transplantados e seus fatores de risco.
21.	Strickley JD, Messerschmidt JL, Awad ME, Li T, Hasegawa T, Ha DT, et al. Immunity to commensal papillomaviruses protects against skin cancer. <i>Nature.</i> 2019;575(7783):519–22.	Demonstrar que a imunidade contra papilomavírus comensais pode proteger contra câncer de pele.

22.	Albuquerque A, Stirrup O, Nathan M, Clifford GM. Burden of anal squamous cell carcinoma, squamous intraepithelial lesions and HPV16 infection in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. <i>Am J Transplant.</i> 2020;20(12):3520–8.	Quantificar incidência de câncer anal, lesões precursoras e HPV16 em transplantados, comparando-os à população geral.
23.	Martínez-Madrigal C, Torres-Ramírez A, Ramírez-Del Val A, et al. Anal human papillomavirus infection in kidney transplant recipients compared with immunocompetent controls. <i>Transpl Infect Dis.</i> 2021;23(2):e13497.	Comparar prevalência de HPV anal em transplantados renais versus controles imunocompetentes.
24.	Ranjan R, Sarkar R, Garg VK, Bansal S. Acquired epidermodysplasia verruciformis in a renal transplant patient: a case report. <i>Indian Dermatol Online J.</i> 2014;5(1):41–4.	Descrever um caso de epidermodisplasia verruciforme adquirida após transplante renal, discutindo relação com HPV e desafios diagnósticos.
25.	Juliato CRT, Guida JP, Surita F. Mulheres após transplante de órgãos sólidos: um olhar sobre a saúde ginecológica. <i>Braz J Transplant.</i> 2023;26(1).	Descrever a saúde ginecológica de mulheres após transplante de órgãos sólidos.
26.	Dellino M, Cascardi E, Tomasone V, Loizzi V, Cantatore C, Sorrenti S, et al. Communications is time for care: An Italian monocentric survey on human papillomavirus (HPV) risk information as part of cervical cancer screening. <i>J Pers Med.</i> 2022;12(9):1387.	Avaliar como mulheres recebem informações sobre risco de HPV no rastreamento cervical e identificar falhas de comunicação.
27.	Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Quadrivalent HPV (4vHPV) vaccine immunogenicity and safety in women using immunosuppressive drugs due to solid organ transplant. <i>Am J Transplant.</i> 2021;21(10):3355–64.	Avaliar imunogenicidade e segurança da vacina quadrivalente do HPV em mulheres transplantadas sob imunossupressão.
28.	Chin-Hong PV. Human papillomavirus in kidney transplant recipients. <i>Semin Nephrol.</i> 2016;36(5):397–404.	Fornecer recomendações para prevenção, rastreamento e manejo de HPV em receptores de transplantes de órgãos sólidos.
29.	Rapado-González Ó, Castelo-López I, Lindemann ML, Arias-Loste MT, Bonilla-Gracia E, Sánchez-López AJ, et al. Association of salivary human papillomavirus infection and oral and	Avaliar a prevalência de HPV na saliva e sua associação com câncer oral e orofaríngeo por meio de revisão sistemática e meta-análise.

	oropharyngeal cancer: A meta-analysis. J Clin Med. 2020;9(5):1305.	
30.	Tota JE, Engels EA, Madeleine MM, Clarke CA, Lynch CF, Hernandez BY, et al. Risk of oral tongue cancer among immunocompromised transplant recipients and human immunodeficiency virus-infected individuals in the United States. Cancer. 2018;124(12):2515–22.	Avaliar o risco de câncer de língua oral em transplantados e pessoas com HIV, comparando-os à população geral.
31.	Chen M, Cui Q, Chen M, Li Y, He J, Wu W, et al. Risk of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial lesions in Chinese renal transplant recipients. Front Oncol. 2022;12:905548.	Avaliar prevalência de HPV e lesões cervicais em mulheres transplantadas renais chinesas e identificar fatores de risco.
32.	Kwak EJ, Choi YH, Park W, Cho ES. Oral papillomatosis in immunocompromised patients: A case series of kidney transplant recipients and myelodysplastic syndrome. J Oral Maxillofac Surg. 2018;76(1):128–33.	Relatar casos de papilomatose oral em imunossuprimidos, discutir associação com HPV e reforçar a importância do acompanhamento devido ao risco de recidiva e malignização.