



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

MARIANA SALGUEIRO DE ALMEIDA

**MODULAÇÃO DAS ONCOPROTEÍNAS E5, E6 E E7 NO
CÂNCER DE MAMA: REVISÃO NARRATIVA DA
LITERATURA**

Recife
2025

MARIANA SALGUEIRO DE ALMEIDA

**MODULAÇÃO DAS ONCOPROTEÍNAS E5, E6 E E7 NO
CÂNCER DE MAMA: REVISÃO NARRATIVA DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Jacinto da Costa
Silva Neto

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Almeida, Mariana Salgueiro de.

Modulação das oncoproteínas E5, E6 e E7 no câncer de mama: revisão narrativa da literatura / Mariana Salgueiro de Almeida. - Recife, 2025.

53 p. : il., tab.

Orientador(a): Jacinto da Costa Silva Neto

Coorientador(a): Julliano Matheus de Lima Maux

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências.

1. HPV. 2. Mulheres. 3. Oncogênese. 4. Perfil de saúde. 5. Proteínas oncogênicas. I. Silva Neto, Jacinto da Costa. (Orientação). II. Maux, Julliano Matheus de Lima. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARIANA SALGUEIRO DE ALMEIDA

**MODULAÇÃO DAS ONCOPROTEÍNAS E5, E6 E E7 NO CÂNCER DE
MAMA: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Jacinto da Costa Silva Neto
UFPE / Departamento de Histologia e Embriologia

Prof. Dra. Vanessa Emanuelle Pereira Santos
UFPE / Departamento de Genética

MSc. Emmanuel Nóbrega Travassos de Arruda
UFPE / Departamento de Histologia e Embriologia

Suplente: Esp. Isa Cordeiro da Silva
UFPE / Departamento de Histologia e Embriologia

Dedico este trabalho a Deus por ter me dado a força e a coragem necessárias para seguir firme durante o processo, aos meus pais, Elmir e Maria José, por segurarem minhas mãos nos bons e maus momentos e terem sido a minha âncora em tudo até aqui, ao meu noivo, Pedro, por sempre acreditar no meu potencial e nunca me deixar desistir, aos meus avós, Expedito, Julibel, Lindalva (*in memoriam*) e Rosália por serem meus anjos da guarda aqui na Terra e no céu, e ao meu filho de 4 patas, Bruce, por ser o melhor companheiro dessa vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Jacinto da Costa Silva Neto pela oportunidade de ter sido sua aluna e, hoje, orientanda e por confiar a mim a tarefa da defesa do Trabalho de Conclusão de Curso.

Ao MSc. Julliano Matheus de Lima Maux por acreditar que tudo daria certo e ter sido o elo que eu precisava para chegar até ao final. Sou muito grata pela paciência e confiança depositada em mim.

À Prof. Dra. Vanessa Emanuelle Pereira Santos, à Esp. Isa Cordeiro da Silva e ao MSc. Emmanuel Nóbrega Travassos de Arruda pelo aceite e contribuição a minha banca examinadora.

Ao Departamento de Histologia e Embriologia por tornar possível a execução deste trabalho.

Às minhas colegas, Rutylene, Nayara, Amanda, Nathalia, Hellen e Bianca pela parceria nesses anos de graduação.

Gostaria de agradecer infinitamente aos meus pais, Elmir e Maria José por acreditarem em mim mais que eu mesma, por terem feito o possível e impossível para me dar uma educação de qualidade e por serem a minha base, meu tudo, meu mundo.

Ao meu noivo Pedro Lucas, por ser meu melhor amigo, sempre incentivar a busca pela minha melhor versão e pela minha felicidade. Você me deu muita força e, mesmo sem saber, foi o meu alicerce em todos os momentos.

Também deixo aqui o meu agradecimento a Bruce, meu filho de 4 patas, que do início ao fim dessa caminhada esteve ao meu lado, em momentos de estudo, angústia e muitas conquistas.

“Foi o tempo que dedicaste a tua rosa que a fez tão importante”.

(Saint-Exupéry)

ALMEIDA, Mariana Salgueiro de. **Modulação das oncoproteínas E5, E6 e E7 no câncer de mama: revisão narrativa da literatura**. 2025. 53 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

O câncer de mama (CM) é líder de incidência e mortalidade em mulheres, excluindo-se o câncer de pele não melanoma. A depender do ponto de vista de observação da doença, pode-se considerar sua histologia, extensão e presença de moléculas, sendo estas características fundamentais para definir fatores etiológicos, opções terapêuticas e potencial prognóstico. Apesar de possuir estratificações moleculares detalhadas, continua apresentando caráter multifatorial e contando com diversas condições que contribuem para a sua carcinogênese. Dentre os possíveis antecedentes de risco que acometem a mulher, a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) segue em estudo. A modulação das oncoproteínas E5, E6 e E7 pode estar envolvida na carcinogênese mamária, contudo, ainda não é definida como estas oncoproteínas podem ocasionar a transformação maligna no tecido mamário. Em virtude disso, o presente estudo pretende realizar um levantamento bibliográfico, utilizando as bases PubMed, ScienceDirect, MDPI, Official Journal of the National Comprehensive Cancer Network (JNCCN), Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFPE e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), com o objetivo de associar a presença do HPV como fator para a carcinogênese, assim como analisar as atividades das oncoproteínas E5/E6/E7 e suas integrações na modulação do câncer de mama. Os 68 materiais utilizados, para embasamento teórico, seguiram como critérios de seleção a publicação entre 2006 e 2025 (até abril) e preferência pelo idioma inglês ou português, contemplando o tema-alvo. Após resultados e discussão, constatou-se que apenas 12 artigos levantaram a relação entre câncer de mama e HPVs de alto risco (*hr-HPVs*), na qual 50% (6) dos artigos não possuía opinião esclarecida sobre a situação-problema e, por isso, mais pesquisas devem ser dirigidas à solução desta temática, com o intuito de respaldar o que foi defendido por 6 dos autores ou não.

Palavras-chave: HPV; Mulheres; Oncogênese; Perfil de saúde; Proteínas oncogênicas.

ALMEIDA, Mariana Salgueiro de. **Modulation of E5, E6 and E7 oncoproteins in breast cancer: narrative literature review**. 2025. 53 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the leading cause of incidence and mortality in women, excluding non-melanoma skin cancer. Depending on the point of view of observation of the disease, its histology, extension and presence of molecules can be considered, these characteristics being fundamental to define etiological factors, therapeutic options and potential prognosis. Despite having detailed molecular stratifications, it continues to present a multifactorial character and has several conditions that contribute to its carcinogenesis. Among the possible risk antecedents that affect women, infection by the Human Papillomavirus (HPV) is still under study. The modulation of oncoproteins E5, E6 and E7 may be involved in breast carcinogenesis; however, it is not yet defined how these oncoproteins can cause malignant transformation in breast tissue. Therefore, the present study aims to conduct a bibliographic survey using the PubMed, ScienceDirect, MDPI, Official Journal of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Digital Library of Theses and Dissertations of UFPE and Periodicals Portal of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (Capes) databases, with the objective of associating the presence of HPV as a factor for carcinogenesis, as well as analyzing the activities of oncoproteins E5/E6/E7 and their integrations in the modulation of breast cancer. The 68 materials used for theoretical basis followed as selection criteria the publication between 2006 and 2025 (until April) and preference for the English or Portuguese language, covering the target theme. After results and discussion, it was found that only 12 articles raised the relationship between breast cancer and high-risk HPVs (hr-HPVs), in which 50% (6) of the articles did not have an informed opinion on the problem situation and, therefore, more research should be directed to the solution of this theme, with the aim of supporting what was defended by 6 of the authors or not.

Key words: HPV; Women; Oncogenesis; Health profile; Oncogenic proteins.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação molecular do carcinoma mamário de acordo com a expressão dos receptores hormonais	16
Tabela 2 – Sistema de classificação BI-RADS	17
Tabela 3 – Pesquisas, que levantaram a relação <i>CM-hrHPVs</i> , utilizadas na revisão de literatura e suas caracterizações	33
Tabela 4 – Divisão dos artigos, que concordam com a relação <i>CM-hrHPVs</i> , por metodologia abordada e percentual dos achados do HPV no câncer de mama	37

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquema da composição de uma célula infectada por HPV X célula normal	20
Figura 2 – Mecanismo de incorporação do genoma do HPV ao genoma da célula humana infectada	20
Figura 3 – Representação do genoma do HPV	21
Figura 4 – Esquema representando os sistemas de reparo em células infectadas com o HPV	23
Figura 5 – Diagrama para as três possíveis rotas de transmissão do HPV deslocando-se para o tecido mamário	28

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Tipos de materiais utilizados para a metodologia do trabalho	32
Gráfico 2 – Seleção dos artigos utilizados para embasamento do trabalho em duas classes	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BC	<i>Breast cancer</i>
BCL-2	Gene regulador da apoptose
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
CCU	Câncer de colo do útero
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CDI/SOE	Carcinoma ductal invasivo/ Sem outras especificações
CM	Câncer de mama
C-Src	Protoncogene tirosina-quinase Src
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGF	Fator de crescimento epidérmico
ELISA	Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima
E6AP	Ubiquitina-proteína ligase E6AP
FADD	<i>Fas-associated death domain</i>
FASL	Ligante FAS
HER-2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2
HPV	Papilomavírus humano
HSIL	<i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
IHQ	Imuno-histoquímica
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LSIL	<i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
MBP	<i>Maltose-binding protein</i>
mRNA	Ácido ribonucleico (RNA) mensageiro
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NF-κB	Fator nuclear <i>kappa</i> B
PCR	Reação em cadeia da polimerase
pRB	Proteína do retinoblastoma
p53	Proteína tumoral
qPCR	PCR quantitativo em tempo real
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RE	Receptor de estrogênio
RONs	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio

RP	Receptor de progesterona
RT-qPCR	Transcrição reversa-quantitativa do PCR
SUS	Sistema Único de Saúde
TGF- β	Fator de transformação do crescimento beta
TN	Triplo negativo
TNBC	<i>Triple negative breast cancer</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
T reg	Linfócitos T reguladores
UBE3A	Ubiquitina-proteína ligase E3A

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 O câncer de mama.....	15
2.1.1 Categorias do BI-RADS.....	17
2.2 O papilomavírus humano (HPV).....	18
2.3 As oncoproteínas do HPV (E5, E6 e E7).....	21
2.4 Relação entre as oncoproteínas do HPV e outros tipos de cânceres.....	24
2.5 Resposta imune e HPV.....	25
2.6 Interação e modulação das oncoproteínas do HPV com o tecido mamário...	27
3 OBJETIVOS.....	29
3.1 Objetivo geral.....	29
3.2 Objetivos específicos.....	29
4 METODOLOGIA.....	30
4.1 Pesquisa bibliográfica.....	30
4.2 Bases de dados.....	30
4.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	30
5 RESULTADOS.....	32
6 DISCUSSÃO.....	38
6.1 O avanço do HPV até a mama feminina.....	38
6.2 A ação das oncoproteínas virais no tecido mamário.....	39
6.2.1 A interação entre HPV16 E6 e outras estruturas proteicas.....	41
6.3 A modulação da resposta imune no câncer de mama.....	41
7 CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS.....	45

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o líder quando se trata de incidência e mortalidade no mundo, configurando um problema de saúde complexo e prevalente para milhões de pessoas (Obeagu; Obeagu, 2024). Em 2022, as neoplasias mamárias corresponderam a 11,6% de todos os casos de câncer no mundo (Bray *et al*, 2024), enquanto no Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa para o triênio 2023-2025 é equivalente a 10,5% para cânceres de mama (INCA, 2024).

O autoexame das mamas, considerado uma intervenção simples e não invasiva, que pode ser realizado por qualquer mulher de seu próprio lar, é um dos primeiros passos na triagem para o câncer de mama, mas não substitui o modelo diagnóstico, pois, em muitos casos, o nódulo é imperceptível ao toque. Através da palpação, as mulheres começam a construir uma relação de maior proximidade com a aparência, a consistência e o contorno de suas mamas, podendo passar a procurar centros de saúde, quando notam que algo não vai bem em seu corpo (Radhakrishnan, 2024).

Para a entrega de um laudo diagnóstico fidedigno à paciente, é necessário realizar uma tríade diagnóstica composta pela avaliação física, seguida de exames de imagens e, por fim, análises citológicas ou histológicas (Bernardes, 2019). No âmbito morfológico, o câncer de mama é dividido em tipos não especiais, incluindo as neoplasias ductais e lobulares e os tipos especiais, com características medulares, mucinosas e tubulares (Kumar *et al*, 2018). Adjunto a esta classificação, a doença pode ser estratificada em *in situ* ou invasiva. O carcinoma de mama pré-invasivo, isto é, carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é aquele em estágio 0 que conta com células epiteliais proliferando-se, de forma que foge dos padrões, no sistema ductal lobular mamário, sendo mais facilmente tratáveis (Wang *et al*, 2024; Batista, 2020). Molecularmente, a sua classificação pode ser distribuída em Luminal A, Luminal B, HER-2 e *Basal-like* (Triplo negativo, TN) (Ignatiadis; Sotiriou, 2013).

A neoplasia de mama é uma doença altamente heterogênea e a sua complexidade pode ser melhor explicada por fatores predisponentes a sua causalidade, tais como estilo de vida (tabagismo, sedentarismo e alcoolismo), idade (50 a 69 anos), sexo (feminino), menarca precoce, entrada tardia na menopausa, maior densidade de tecido mamário e reduzido ou nenhum período de

amamentação (Dias; Floté; Valejo, 2022), já que a lactação constitui um fator protetivo ao câncer de mama, porque o ato de sucção da mama contribui para a produção da prolactina, que atuando no eixo hipotálamo-hipófise, reduz a atuação de estrogênio e progesterona e contribui para a não ativação dos receptores tumorais (Silva; Faustino; Silva, 2022). Todavia, os exossomos extraídos do leite materno também podem influenciar negativamente o mecanismo de carcinogênese. O fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) isolado destes exossomos induz a proliferação de células de câncer de mama e a transição epitelial-mesenquimal (TEM), tendo poder sobre a transformação de células normais e a alteração nas células tumorais da mama, que passariam a ser mais agressivas e invasivas (Kim *et al*, 2020).

O Papilomavírus humano (HPV) é consolidado como o principal agente etiológico do câncer cervical, porém, a sua associação com o câncer de mama continua sendo estudada e vêm sendo alvo de conflitos e controvérsias (Almeida *et al*, 2019). A presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV em amostras de tecidos não ginecológicos, inclusive na mama, já foi constatada, mas este vírus assim como muitos outros consegue causar a tumorigênese por meio da sinergia com outros fatores ambientais, o que coloca o HPV como autor coadjuvante da situação (Kudela *et al*, 2022). Embora não se tenha um modelo esclarecido de como ocorre a sua transmissão para o tecido mamário, ainda, é sugerido que os tipos de alto risco do HPV (do inglês, *hr-HPVs*) possam contribuir com a carcinogênese mamária, no qual os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45 e 52 já foram reconhecidos em amostras de tumores de mama (Santos, 2023).

Os *hr-HPVs* podem aumentar o risco carcinogênico sobre células cervicais pré-cancerosas, levando-as a um câncer (Szymonowicz; Chen, 2020). O câncer de mama induzido por HPV expressam os oncogenes virais E5, E6 e E7, necessários para o desenvolvimento e manutenção do fenótipo transformado. Tratam-se de proteínas expressas primariamente após infecção viral da célula hospedeira, responsáveis por sua transformação neoplásica (Vats *et al*, 2021).

Em outras palavras, é possível que o vírus contribua com a carcinogênese mamária, mas para ser possível identificar a sua capacidade transformadora celular, é necessário investigação com mais detalhes sobre a expressão de genes envolvidos no microambiente tumoral do câncer de mama, da mesma forma que um estudo fundamentado na modulação das oncoproteínas E5,

E6 e E7 nesse tipo de tumor pode ser de extrema importância para estabelecer os graus de progressão e para a formulação de novas estratégias de rastreio da doença no Brasil. Dessa forma, o presente estudo irá abordar esta temática, a partir de uma revisão narrativa, corroborando o papel destas oncoproteínas como alvos em potencial, para intervenção terapêutica em cânceres induzidos por HPV. Partindo da problemática em questão, o trabalho objetiva investigar a modulação das oncoproteínas E5, E6 e E7 envolvidas com a carcinogênese da mama e, para tanto, foram traçadas como intenções o levantamento de artigos sobre o assunto, a sugestão de possíveis vias de propagação do HPV, bem como, a compreensão do comportamento viral.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O câncer de mama

O câncer de mama se origina da multiplicação desordenada de células anormais das glândulas mamárias que podem invadir tecidos e órgãos adjacentes e não adjacentes, sendo 150 vezes mais comum em mulheres do que em homens (Silveira, 2024). De acordo com o INCA (2024), excluídos os cânceres de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente no país, sobretudo, nas regiões sudeste e nordeste, que contam com aproximadamente 39 mil e 16 mil números de casos, cada uma. As taxas de incidência para o câncer são somente calculadas pelos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), os quais ressaltam estabilidade da proporção de casos de câncer de mama entre 40 e 49 anos.

Cerca de 95% dos tumores mamários possuem origem epitelial e formam lesões *in situ* ou com possibilidade de invadir tecidos e órgãos adjacentes ou não. Além disso, os carcinomas de mama do tipo invasivos são os mais frequentes entre as mulheres, tendo 75% de seu número subclassificados em carcinoma ductal invasivo ou sem outras especificações (CDI/SOE), 15% como lobular e 10% como subtipos especiais (Rocha *et al*, 2019).

Outra maneira importante de classificar o câncer de mama é a partir da análise de expressão dos marcadores moleculares receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) e marcador de proliferação celular (Ki-67), de onde são estabelecidos quatro subtipos da neoplasia: Luminal A, Luminal B, HER-2 e *Basal-like* (tabela 1) (Harbeck, 2019). Dentre os cânceres de mama *Basal-like*, o Triplo negativo (TNBC) possui maior incidência e relevância clínica, por não contar com biomarcadores de prognóstico e de alvos terapêuticos. Acompanhado por HER-2, eles representam cânceres de mama de mau prognóstico, devido a composição de seus microambientes tumorais, a maior carga mutacional, a função carcinogênica de alto grau, a elevada proliferação celular e a alta propensão à progressão metastática. Por outro lado, os tipos luminais estão associados a um fenótipo menos agressivo (Yin *et al*, 2020; Yao *et al*, 2016).

Tabela 1 - Classificação molecular do carcinoma mamário de acordo com a expressão dos receptores hormonais

	Luminal A	Luminal B	HER-2	Triplo negativo	Basal-like
RE	RE+/RE-/RE+	RE+	RE-	RE-	RE-
RP	RP+/RP+/RP-	RP+/RP-	RP-	RP-	RP-
HER-2	HER-2 negativo/HER-2 negativo/HER-2 negativo	HER-2 negativo	HER-2 positivo	HER-2 negativo	HER-2 negativo
Ki-67	≤ 14%	>14%	>20%	>20%	>20%

Fonte: (Adaptado de Harbeck, 2019; Silveira, 2024)

Segundo Seewald e colaboradores (2023), aproximadamente 10% dos casos de câncer de mama são resultados de mutações germinativas em genes de susceptibilidade, como BRCA1 e BRCA2. Esses genes codificam proteínas homólogas responsáveis por reparar quebras de fita dupla no DNA, podendo estas quebras levar ao acúmulo de mutações no material genético e, em última análise, contribuir para a carcinogênese. Indivíduos portadores de variantes patogênicas no BRCA1 e BRCA2 têm um risco significativamente maior de desenvolver novos tumores primários em comparação com aqueles sem as variantes. O que as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam é a triagem dos genes BRCA1 e BRCA2 em cenários específicos para pacientes diagnosticados com câncer de mama e, portanto, o projeto de lei 265/20 impõe ao Sistema Único de Saúde (SUS) a oferta gratuita a mulheres com histórico familiar de câncer de mama/ovário o exame de detecção de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 (Portal da Câmara dos Deputados, 2021).

O rastreio e o diagnóstico do câncer de mama é feito por meio da mamografia e, em algumas situações, associados à ultrassonografia e à ressonância magnética. Padronizar resultados e utilizar sistemas de classificação trazem benefícios para o laudo diagnóstico de detecção desse câncer, a exemplo da clareza, confiabilidade e melhor interpretação da equipe médica (Fundação Oswaldo Cruz, 2018). Atualmente, o *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS)

representa o melhor exemplo mundial da padronização de linguagem e interpretação de resultados de exames de imagem da mama. Foi definido em conjunto com a Sociedade Brasileira de Mastologia e a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia que o BI-RADS seria adotado, no Brasil, como padrão de descrição, análise e conduta das lesões mamárias. De acordo com este sistema, as imagens das lesões mamárias são classificadas em 7 categorias: (0) Avaliação incompleta, necessita de imagem adicional ou exames complementares; (1) Normal, sem alterações, exame negativo; (2) Achados com alterações benignas; (3) Achados com alterações provavelmente benignas; (4) Achados com alterações suspeitas; (5) Achados com alterações altamente sugestivas de malignidade; (6) Achados com alterações malignas comprovadas por biópsia/ histopatológico de câncer, estando todos os grupos separados na tabela 2 (Mendonça, 2019).

Tabela 2 - Sistema de classificação BI-RADS

Categoria do BI-RADS	Recomendação
BI-RADS 0 (avaliação incompleta)	Imagem adicional de mamografia ou exames complementares como ultrassom
BI-RADS 1 (negativo)	Rastreamento de rotina
BI-RADS 2 (benigno)	Rastreamento de rotina
BI-RADS 3 (provavelmente benigno)	Acompanhamento a cada 6 meses
BI-RADS 4 (suspeito)	Diagnóstico do tecido da mama
BI-RADS 5 (altamente sugestivo de malignidade)	Diagnóstico do tecido da mama
BI-RADS 6 (malignidade comprovada por biópsia)	Excisão cirúrgica para casos apropriados de pacientes clinicamente acompanhados

Fonte: (Adaptado de Magny; Shikhman; Keppke, 2023)

2.1.1 Categorias do BI-RADS

A padronização dos laudos, utilizando-se o sistema BI-RADS, torna-os mais objetivos, facilita a comparação entre os achados e permite formar um banco de dados para elaboração de estudos epidemiológicos e retrospectivos (Fundação Oswaldo Cruz, 2018). Até o mês de outubro (2024), 2.892.000 realizaram a mamografia por BI-RADS no Brasil, sendo São Paulo, Bahia e Minas Gerais os

estados com os maiores números. O IDH vem sendo apontado como um forte fator preditor, pois apresenta grande influência no quantitativo de mamografias e constitui-se como reflexo do maior acesso da população à realização do exame (Thome; Fronza; Hoffmann, 2024). Dessa forma, o BI-RADS é dividido em categorias, como mencionado anteriormente, e cada uma delas apresenta uma conduta correspondente e é fundamental para fechar o diagnóstico adequado. No nível 0 é necessário que a paciente recorra a novos exames adicionais ou imagens antigas para comparação. As categorias 1 e 2 requerem acompanhamento anual ou bianual; 3 indica o acompanhamento a cada 6 meses; 4 e 5, apesar de diferentes, têm como requisitos uma investigação cito-histológica, enquanto a classe 6 determina tratamento adequado, havendo a possibilidade de ser feita excisão cirúrgica no local (Gomes *et al*, 2025).

2.2 O papilomavírus humano (HPV)

O HPV é um pequeno vírus de DNA de fita dupla não envelopado que conta com até 300 genótipos, pertencente à família *Papillomaviridae* (Bhatla; Singhal; 2020, Pal; Kundu, 2020). Trata-se de um vírus icosaédrico, com 72 capsômeros, genoma de 8 kb e diâmetro medindo 55 nm (Doorbar *et al*, 2015) . Segundo dados do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (Proadi-SUS), a taxa de infecção por HPV na genital foi equivalente a 54,4% para mulheres e 41,6% para homens com vida sexual ativa (Ministério da Saúde, 2023). O HPV é consolidado como o principal agente etiológico do câncer de colo uterino, contudo, seus sítios de infecção não se limitam aos tecidos ginecológicos, já que seu material genético foi encontrado em diversos tecidos, inclusive na mama (Lima; Molina, 2024). Tumores ricamente epiteliais podem contar com a ação do vírus, contudo, mais estudos são necessários para estabelecer causa e efeito (Pinheiro, 2023).

Harald zur Hausen foi o responsável por clonar os genomas do HPV 16 e 18, mostrando que os oncogenes virais E6 e E7 foram preferencialmente retidos e regularmente expressos neste câncer. O suporte epidemiológico para um papel do HPV no câncer cervical exigiu o desenvolvimento da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detecção de DNA do HPV em pequenas amostras clínicas de displasia cervical (Lowy, 2024). Harald zur Hausen e Georg Bornkamm isolaram e

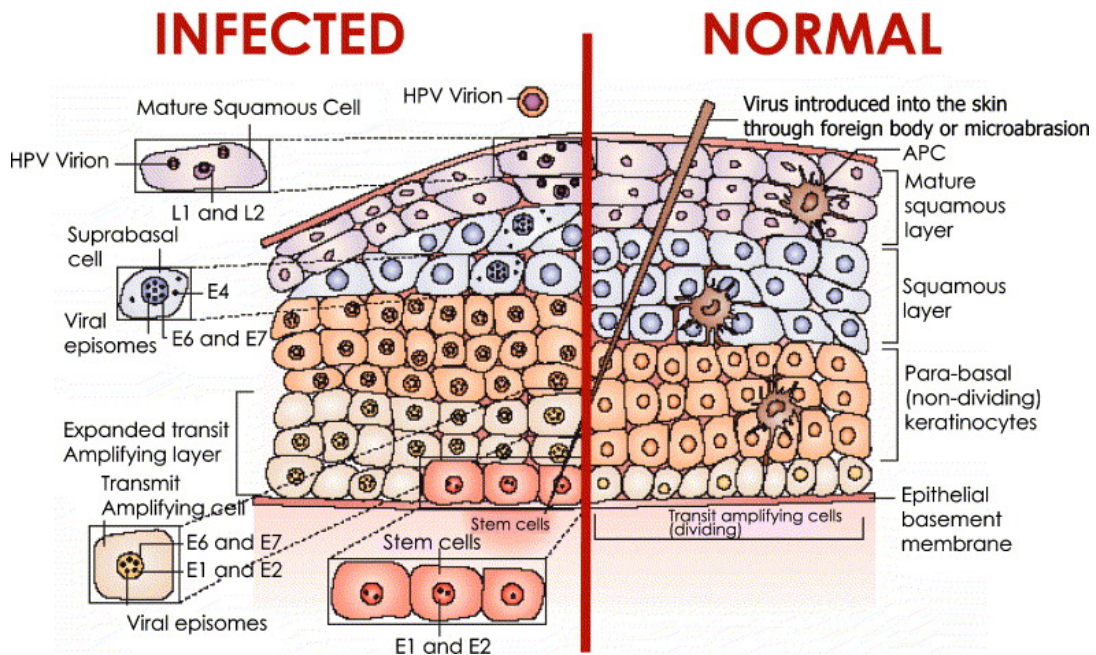
purificaram partículas virais da verruga plantar e, com os experimentos de hibridização, os pesquisadores levaram a crer que existiam muitos tipos distintos de HPV e, hoje, sabe-se que esse número ultrapassa os 400 tipos do vírus (Hausen, 2019).

O HPV pode ser estratificado em baixo e alto risco oncogênico. Os de baixo risco estão associados principalmente a condilomas anogenitais, são eles os tipos 6 e 11, responsáveis por cerca de 90% destes casos. Os HPV de alto risco incluem aqueles classificados pela IARC (do inglês, *International Agency for Research on Cancer*) como carcinogênicos do grupo 1 (“carcinogênicos para humanos”), nomeadamente os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 (Tommasino, 2014; IARC, 2025).

Segundo Luchiari (2023), o genoma do HPV é dividido em três classes: a “LCR” (*long control region*, região longa controladora), “E” (*early*, precoce) e “L” (*late*, tardia). Os oncogenes “E” são responsáveis pela codificação de seis proteínas, sendo expressos no começo da infecção. Quando se encontra no interior do núcleo da célula infectada, o DNA do HPV é amplificado, transcrito e traduzido nas proteínas do vírus.

A infecção pelo HPV inicia na camada basal do epitélio escamoso estratificado, onde E1 e E2 assumem a replicação do DNA viral com um baixo número de cópias. Em sequência, as células basais diferenciam-se, para formar uma camada mais especializada com um alto número de cópias (Soheili *et al*, 2021). Uma vez que as células basais deslocam-se para o compartimento suprabasal, elas perdem a capacidade de divisão e iniciam a diferenciação terminal (Muñoz *et al*, 2006). Então, os vírions são liberados após a descamação do epitélio, promovendo infecção nas células vizinhas. O genoma do HPV pode se integrar ao genoma do hospedeiro ou permanecer em uma forma episomal. Quando ocorre esta incorporação, o sítio de ação de E2 é interrompido e E6 e E7 são ativados. Ao longo do curso da infecção, a atividade de E6 e E7 consegue ordenar a multiplicação do genoma viral com a ajuda da maquinaria celular (Pal; Kundu, 2020).

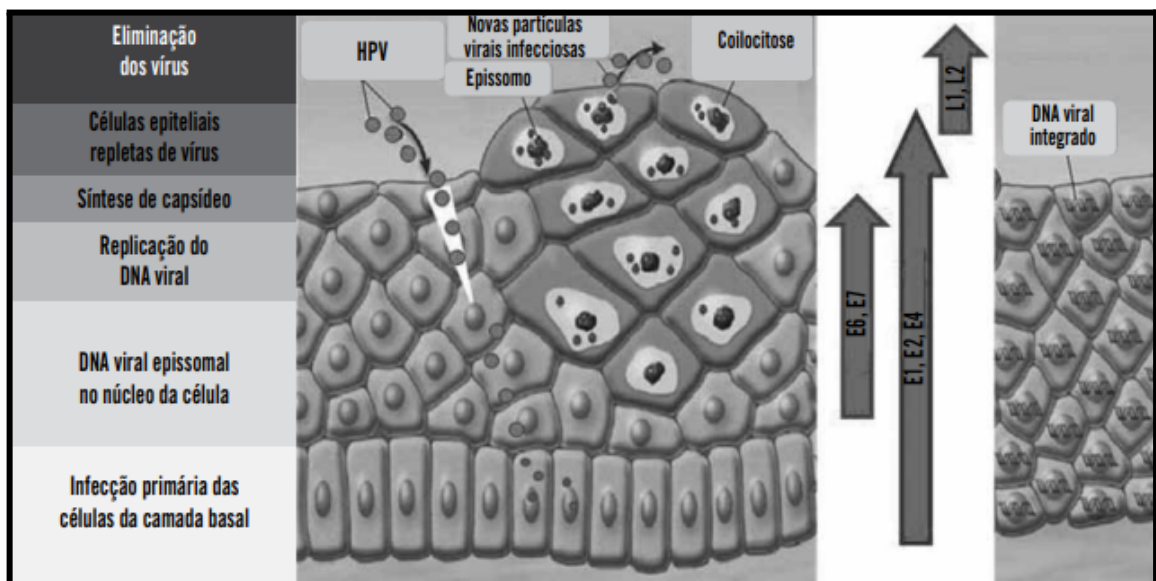
Figura 1 - Esquema da composição de uma célula infectada por HPV X célula normal



Fonte: (Muñoz *et al*, 2006)

O HPV expressa oncogenes virais que contribuem diretamente para a transformação celular e a carcinogênese. Embora esse processo, que leva a um fenótipo de célula transformada, não seja um evento permissivo para o ciclo de vida viral, este vírus desempenha um papel significativo no desenvolvimento e progressão para a malignidade (figura 1) (Basukala; Banks, 2021).

Figura 2 - Mecanismo de incorporação do genoma do HPV ao genoma da célula humana infectada

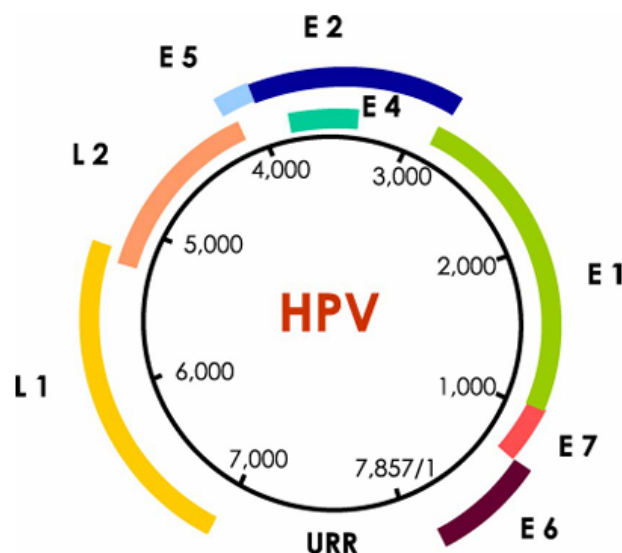


Fonte: (Ferraro *et al*, 2011)

2.3 As oncoproteínas do HPV (E5, E6 e E7)

As proteínas E1, E2, E4, E5, E6 e E7 são codificadas por ORFs (do inglês, *Open Reading Frames* = Quadros de Leitura Aberta), que fazem parte do genoma do HPV. Estas proteínas iniciais são expressas após a infecção viral da célula hospedeira e estão associadas à infecção precoce e à possível transformação das células infectadas. E6 e E7 são conhecidas por sua interferência na regulação do ciclo celular, afetando as vias de sinalização de reparo celular e apoptose (Almeida, 2019). Os genes L1 e L2 codificam proteínas estruturais para a formação do capsídeo, sendo expressos tardiamente no processo infeccioso (Filho *et al*, 2020). Este conjunto de proteínas pode ser observado na figura 2, a seguir.

Figura 3 - Representação do genoma do HPV



Fonte: (Muñoz *et al*, 2006)

A proteína E5 contribui no processo de proliferação celular, angiogênese e apoptose ao regular as vias de sinalização do crescimento, além de atuar na evasão imunológica (Pesut *et al*, 2021). Quando expresso isoladamente, E5 tem fraca atividade transformadora (baixo risco carcinogênico). Apesar de E6 e E7 fornecerem as principais atividades de transformação dos *hr-HPVs*, E5 pode contribuir para a progressão do tumor (Venuti *et al*, 2011). Devido à sua capacidade de ligação ao Aparelho de Golgi e ao Retículo endoplasmático, E5 auxilia na evasão imune a partir da redução na sinalização de infecção intracelular, através da

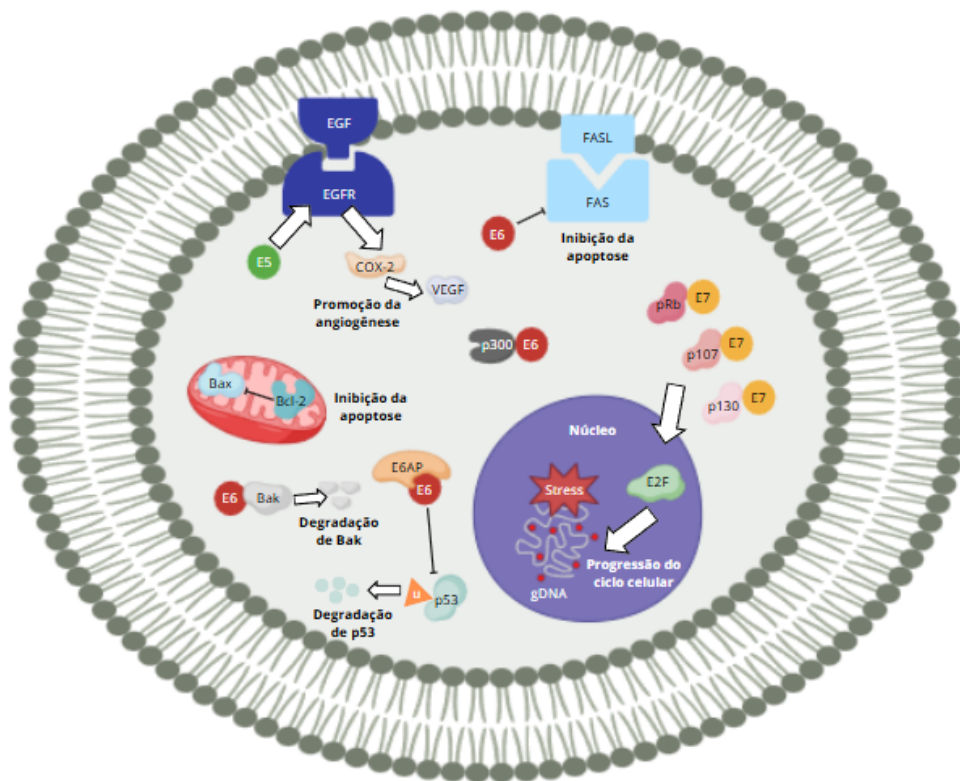
interação com a cadeia pesada da molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I, internalizando seu antígeno leucocitário humano (HLA) A ou B no aparelho de Golgi. Uma vez acumulado no complexo de Golgi, o MHC I não é exposto na superfície celular e as células infectadas acabam não sendo apresentadas aos linfócitos T CD8⁺ e, portanto, não ocorre a resposta adaptativa como esperado (Matos, 2019).

Já a proteína E6 pode induzir a degradação da proteína supressora (p53), dificultando sua função como um regulador da cascata de sinalização de apoptose, ao se ligar à ubiquitina-proteína ligase (E6AP). Esta última é incapaz de se ligar à p53, em circunstâncias normais. Todavia, na presença da proteína E6, E6AP e E6 formam um complexo proteico que pode reconhecer e se ligar à p53. Tal ligação pode prejudicar a ativação transcricional ou a repressão de promotores responsivos à p53, impedindo sua ligação a DNA específico (Afzal *et al*, 2022). Além disso, a E6 também pode interagir com o p300, um promotor que ativa o p53 por meio da acetilação de uma maneira independente do E6AP. A proteína E6 pode ter como alvo a degradação de outras proteínas envolvidas na cascata de sinalização para apoptose, como Bak, a molécula adaptadora *Fas-associated death domain* (FADD) e a pró-caspase 8. Considerando essas interações em conjunto, E6 pode formar um complexo com E6AP capaz de marcar p53 para degradação, diminuindo os níveis dessa proteína supressora de tumores (Nunes, 2020). Essa degradação de p53 deixa a expressão de Bcl-2 desregulada, levando à inibição de Bcl-2. Outro ponto importante a ser comentado é que E6 pode marcar Bak para degradação, uma importante proteína pró-apoptótica, e pode se ligar a p300, inibindo assim seu mecanismo de ativação p53. Por fim, E6 consegue se ligar ao receptor FAS (FAS) e acelerar sua degradação (Almeida, 2019). A degradação da p53 promove o aumento da instabilidade genética e o acúmulo de mutações oncogênicas. Este mecanismo *in vivo* pode ser importante no avanço do tumor (Wang *et al*, 2024). Além da sua interação com p53, ao degradar a proteína pró-apoptótica Bak, a oncoproteína E6 ocasiona instabilidade celular, e é capaz de ativar a telomerase e as quinases da família SCR da célula hospedeira, estimulando o crescimento celular (Lima, 2016).

Como resultado da interação de E7 com a proteína do retinoblastoma (pRB), ocorre exacerbação do ciclo celular e inibição da apoptose. Tal interação acontece por via ubiquitina dependente. E7 inibe a ação da pRB, formando complexos estáveis com o fator de transcrição E2F que, por sua vez,

quando está livre, induz a replicação do DNA (Nunes, 2020). Além disso, E7 interage com fatores reguladores da proliferação celular e que atuam na transição entre as fases G1 e S do ciclo celular. Isto quer dizer que a proteína E7 comunica-se com p107 e p130 (proteínas da família do pRB), como mostrado na figura 2 (Paladino, 2019). Como consequência, tem-se o aumento da replicação de DNA celular e do vírus, além do aumento da divisão celular simétrica, elevando o número de células infectadas por HPV (Vats *et al*, 2021).

Figura 4 - Esquema representando os sistemas de reparo em células infectadas com o HPV



Fonte: (Adaptado de Almeida *et al*, 2019)

Legenda: A produção de E6 leva à repressão de vários sistemas de sinalização. Todos esses mecanismos desencadeados por E6 resultam em proteção contra a apoptose. E7 tem a capacidade de se ligar a supressores de tumores pRB, p107 e p130, que são proteínas reguladoras do fator de transcrição E2F. Essa ligação libera E2F, que por sua vez pode induzir continuamente a progressão do ciclo celular. No geral, a interferência da proteína HPV leva à proliferação descontrolada de células.

2.4 Relação entre as oncoproteínas do HPV e outros tipos de cânceres

O HPV possui uma forte característica que é ser espécie-específico e infectar preferencialmente epitélios e/ou mucosas (vírus epiteliotrópico). Apesar disso, a infecção do HPV em 33 diferentes nichos, além do genital, vem sendo reportada, como nos casos de linfócitos infectados por HPV, câncer de cabeça e pescoço e câncer de mama (Silva, 2023).

O Carcinoma Epidermóide de Cabeça e Pescoço (CECP) afeta a mucosa do trato aerodigestório superior, incluindo cavidade oral, laringe, faringe e orofaringe. As lesões orais de papiloma escamoso são associadas ao vírus HPV. Estas lesões apresentam-se, normalmente, na mucosa oral e orofaríngea com potencial para malignização (Reis *et al*, 2020). Dados revelaram que a infecção por *hrHPVs*, atualmente, é considerada um novo fator de risco para essa neoplasia, sendo o HPV 16 o mais prevalente em amostras de tumores (90% dos CECP positivos para HPV) (Silva, 2020).

O histórico do câncer anal não é totalmente esclarecido, mas sabe-se que a infecção persistente pelo HPV na região perianal é uma das consequências para o surgimento da doença. Com a infecção recorrente do vírus, são desenvolvidas lesões que, se não diagnosticadas e tratadas, podem evoluir e tornar-se malignas. Esse tipo de lesão é chamada de Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA), sendo mais incidente entre homossexuais e HIV-positivos do sexo masculino. Esse tipo de câncer apresenta características em comum com o câncer do colo do útero, já que ambos possuem o mesmo aspecto histológico e, nas duas situações, as lesões aparecem na junção dos tecidos escamoso e glandular (Melo *et al*, 2020). Semelhante ao câncer cervical, a NIA é precedida por lesão intraepitelial escamosa de alto grau (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*, HSIL). Nem todos os cânceres anais são prevenidos pelo tratamento de HSIL. Do mesmo modo que o tratamento de HSIL cervical não elimina completamente o risco de progressão para câncer cervical (Palefsky *et al*, 2022).

O possível envolvimento do HPV no carcinoma de células escamosas pulmonares foi sugerido pela primeira vez em 1979 por Syrjanen que descreveu alterações epiteliais em carcinomas bronquiais como muito semelhantes às lesões já estabelecidas como típicas do HPV no trato genital (Ragin *et al*, 2014). Inicialmente, a hipótese de via de transmissão do HPV até os pulmões sugeria que a

infecção fosse decorrente de um contato sexual de risco, em que através do contato do sistema reprodutivo infectado com a cavidade oral, o vírus atingiria a orofaringe e posteriormente os pulmões. Por outro lado, uma segunda hipótese sustenta que o vírus pode chegar aos pulmões vindo de uma lesão cervical, na qual a infecção é confirmada pela detecção de DNA de HPV na corrente sanguínea (Pereira, 2019). O HPV foi reconhecido como fator etiológico do câncer cervical. No entanto, esse vírus também é detectado em tumores do trato respiratório superior e trato digestivo. O DNA do HPV foi identificado no soro, plasma e células mononucleares do sangue periférico em câncer de pulmão e em indivíduos saudáveis. Pode-se dizer que a circulação sanguínea é uma forte aliada na transmissão do HPV dentro do corpo humano. Quando ocorre a proliferação de células infectadas, partículas do vírus são liberadas para a superfície celular e infectam os tecidos circundantes (Tsyganov *et al*, 2019).

2.5 Resposta imune e HPV

A infecção persistente por hr-HPV pode provocar alterações nas unidades celulares, evoluindo para o câncer em décadas. A oncoproteína E5, ocasiona a retenção de HLA-A e B no complexo de Golgi, sendo este um dos mecanismos de evasão imune utilizado pelo HPV. As proteínas E6 e E7 formam um complexo nuclear que se liga ao promotor do *Toll-like Receptor 9* (TLR9), inativando a transcrição de TLR9 e prejudicando a resposta adaptativa do hospedeiro (Rodríguez, 2020).

A formação do tumor com influência do HPV depende da regulação e execução de vias da morte celular programada e vias de resposta ao estresse celular (Villa, 2013). A interleucina (IL)-1 β , de caráter pró-inflamatório, tem sido notada em muitos tumores, inclusive, no câncer de mama. As células neoplásicas da mama podem se encarregar em produzir IL-1 β por alterações intrínsecas durante a transformação neoplásica quando as células estromais e/ou os leucócitos infiltrantes são a fonte desta citocina. Ademais, a IL-18 também promove o desenvolvimento tumoral, a angiogênese e a formação de metástases, contribuindo para um ambiente a favor do tumor, como é o caso do carcinoma mamário. Já o NLRP1 e o NLRC4, dois dos receptores de inflamassomas, que estão superexpressos em amostras oriundas de biópsia de mama, relacionam-se ao aumento de migração, invasão

tecidual, além do aumento do fator de crescimento endotelial vascular em pacientes com a doença, sendo este último receptor ativado nas células mielóides infiltrantes de tumor ao ter a elevação de IL-1 β (Fernandes, 2020).

Segundo Cobucci (2014), o aumento da migração e da quantidade de macrófagos presentes no epitélio cervical uterino feminino com lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (do inglês, *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*, LSIL), HSIL e câncer de colo do útero (CCU) estão relacionados à progressão de lesão pré-maligna para maligna. O que influencia esta migração é a inflamação e a presença de células displásicas. Além disso, níveis elevados de macrófagos CD68+ e citocinas como IL-6, IL-8, TNF- α , MIP-1 α , GM-CSF, IL-1 α e IL-1 β também favorecem o processo da carcinogênese cervical, promovendo a progressão de lesões intraepiteliais para estágios invasivos.

A inflamação, mediada pelos oncogenes E6 e E7, pode aumentar a progressão do tumor, resultando em remodelação do tecido, indução dos fatores de crescimento e angiogênese, propiciando a formação de um microambiente tumoral para o câncer de mama. O HPV consegue induzir inflamação devido, entre outros fatores, à produção de proteínas oncogênicas. Isso torna este vírus um forte suspeito de iniciação e desenvolvimento de câncer de mama (Khodabandehlou, 2019).

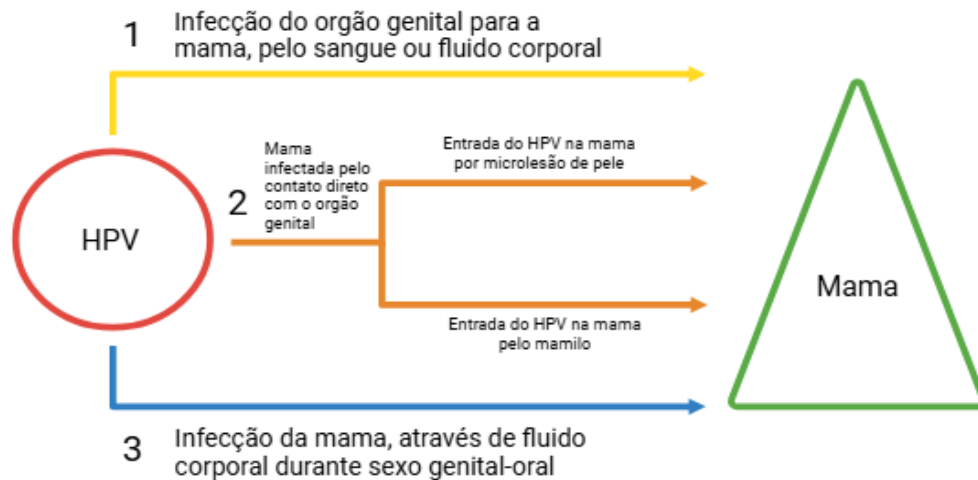
A resposta imunológica, no câncer de mama, abrange fatores locais, células cancerígenas, células imunes e células estromais dos tecidos locais e mais afastados. A interação entre as células cancerígenas e seu microambiente possui papel importante na proliferação, propagação e resposta tumoral às terapias (Li; Tsang; Tse, 2021). Embora as oncoproteínas E5, E6 e E7 sejam as mais estudadas, as células T CD4+, CD8+, células B e macrófagos estão associados ao câncer de mama. Eosinófilos, monócitos e células natural killer (NK) inativas estão presentes em quantidades mais baixas no microambiente dos tumores de mama. Em geral, células T reguladoras, células T CD4+ (Th2) e macrófagos M2 podem promover o crescimento tumoral (Santos *et al*, 2024).

2.6 Interação e modulação das oncoproteínas do HPV com o tecido mamário

Muitas vias de sinalização celular estão envolvidas na transformação do epitélio mamário, principalmente aquelas associadas às oncoproteínas E6 e E7. Estas proteínas inibem pRB, p53, NFX1 e BRCA1, levando a uma regulação positiva das vias do fator nuclear *kappa* B e do *kappa* E. Também foi demonstrado que E6 e E7 conseguem promover a proliferação de células tumorais da mama, inibir a apoptose pela regulação positiva de BCL2 e estabilizar o HER-2 (Kudela *et al*, 2022).

A transmissão do HPV para a mama via contato sexual pode se dar por meio do trajeto oro-genital ou pelo contato direto do tecido mamário com os órgãos genitais, no qual o vírus infecta o tecido mamário pelo contato com a pele a partir de superfícies epiteliais que sofreram lesões. Nesse sentido, foi apontada a presença do DNA do HPV no tecido areolar e leite materno, indicando a entrada do vírus na mama pela infecção da região do mamilo e da aréola (Kudela *et al*, 2022). Outra hipótese formulada é a de que o vírus pode sair do sítio de origem da infecção, como, por exemplo, a cérvix, e alcançar o tecido mamário pelas vias hematogênicas e/ou linfáticas (Nunes, 2020). Em outro trabalho, realizado por Silva (2023), foram formuladas cinco possibilidades da transmissão do HPV ocorrer para a mama: (I) Contato direto da região genital com a mama; (II) A disseminação de células ou população de clones tumorais (metástase), infectados pelo HPV, de um sítio de origem para o tecido mamário; (III) Disseminação do HPV-Livre em fluidos corpóreos; (IV) Transporte através de vesículas; (V) Através do sexo oral ou através das microabrasões no tecido mamário durante a atividade sexual, isto pode ser observado na figura 3 abaixo.

Figura 5 - Diagrama para as três possíveis rotas de transmissão do HPV deslocando-se para o tecido mamário



Fonte: (Adaptado de Islam *et al*, 2020)

Legenda: (1) Infecção do órgão genital para a mama, pelo sangue ou fluido corporal (2) Mama infectada pelo contato direto com o órgão genital e (3) Infecção da mama, através de fluido corporal durante sexo genital-oral.

Mesmo havendo estudos sobre a relação entre IST por HPV e câncer de mama, existem discordâncias sobre o papel deste vírus na carcinogênese mamária. A principal discordância pode ser pela dificuldade do vírus ser encontrado nas amostras, ao contrário da facilidade de sua detecção no câncer de colo de útero. As infecções pelo HPV são comuns, mas os tumores de mama associados ao HPV não são (Pinheiro, 2023). Alguns questionamentos ainda não possuem respostas sobre o possível papel do HPV no desenvolvimento do câncer de mama. A detecção do DNA do HPV em tecidos mamários saudáveis e em biópsias de mulheres com a doença levanta dúvidas sobre a verdadeira influência do HPV no desenvolvimento tumoral (Morato, 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar a modulação das oncoproteínas E5, E6 e E7 envolvidas com a carcinogênese do câncer de mama e influenciadas pelo microambiente imune tumoral e por genes expressos na doença.

3.2 Objetivos específicos

- Levantar artigos que abordem a integração das oncoproteínas E5/E6/E7 no tecido mamário;
- Sugerir vias de disseminação do HPV em tecidos ginecológicos até o tecido mamário;
- Compreender o comportamento do HPV na modulação da resposta imune do câncer de mama.

4 METODOLOGIA

Com relação à natureza do trabalho, realizou-se uma revisão de literatura, um referencial teórico que utilizará o relato de fatos existentes na literatura, para a elaboração deste projeto.

4.1 Pesquisa bibliográfica

A revisão de escolha, do tipo narrativa, teve o intuito de trazer atualizações sobre o tema abordado. Os artigos de revisão precisaram ter fator de impacto > 0.843 e índice H > 38 , para contemplarem os pré-requisitos deste projeto.

4.2 Bases de dados

As bases de dados exploradas foram a PubMed, o ScienceDirect, o Official Journal of the National Comprehensive Cancer Network, a Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFPE e o Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- Artigos na língua inglesa ou portuguesa;
- Material on-line;
- Ano de publicação entre 2006 e 2025 (até o mês de abril);
- Tipo de material (artigo de atualização, artigo de revisão, artigo experimental, artigo original, cartilha, dissertação, estudo de caso, estudo de coorte, estudo retrospectivo, livro, monografia, site, tese, texto para obtenção de título e TCC);
- Temática: Papel das oncoproteínas E5, E6 e E7 (HPV) na modulação do câncer de mama.

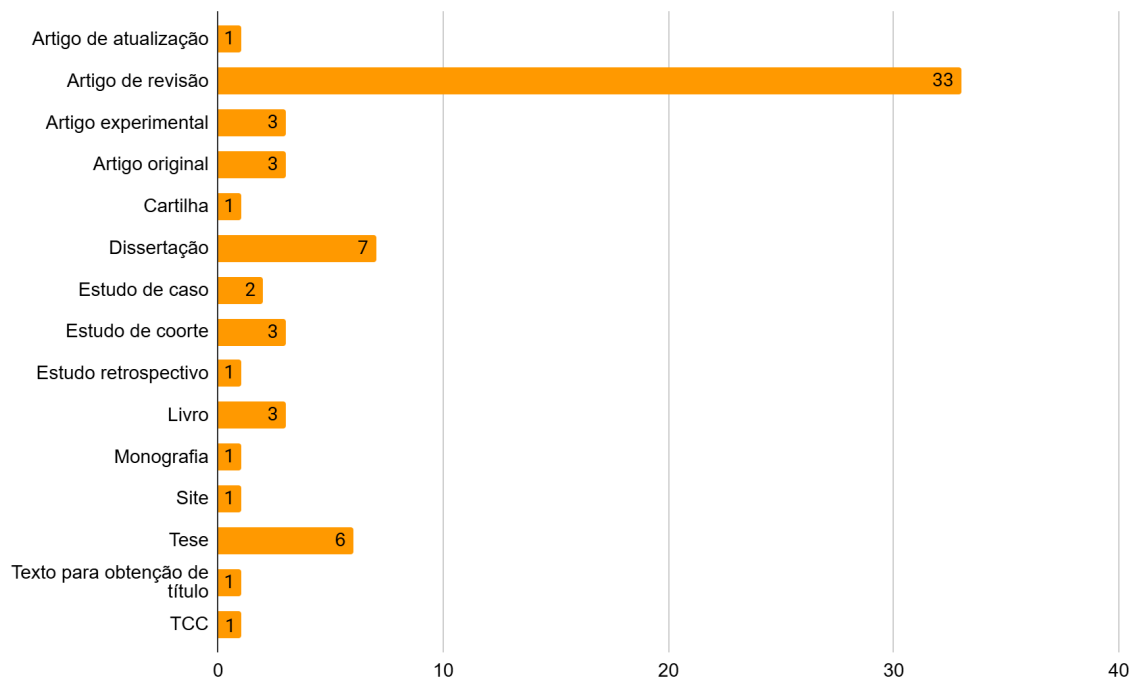
Critérios de exclusão:

- Artigos publicados em revistas com fator de impacto menor que 1;
- Formato pre-print (não publicados, mas aprovados) com classificação Qualis < B2;
- Escrita em outros idiomas;
- Fuga dos anos de publicação estabelecidos e/ou tema proposto.

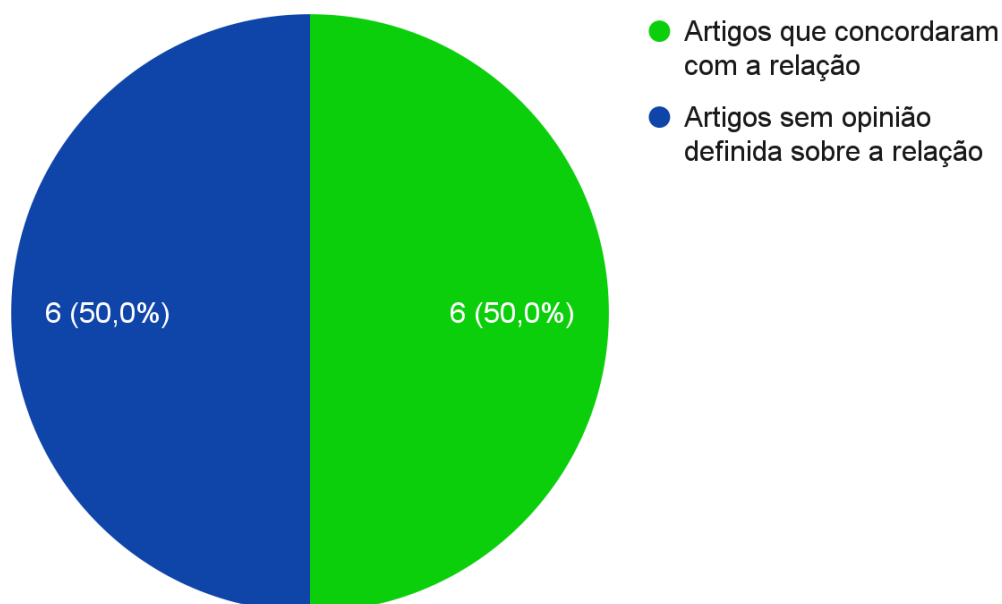
5 RESULTADOS

Ao longo desta revisão narrativa foi possível reunir trabalhos que constataram a atuação e modulação da maquinaria da célula hospedeira pelo HPV, na carcinogênese do tecido mamário, assim como a influência que a mama feminina sofre sob ação das oncoproteínas E5, E6 e E7. Todos os materiais contribuíram, porém com diferentes níveis de importância para a construção desse compilado (gráfico 1).

Gráfico 1 - Tipos de materiais utilizados para a metodologia do trabalho



Fonte: (Elaborado pelo autor)

Gráfico 2 - Seleção dos artigos utilizados para embasamento do trabalho em duas classes

Fonte: (Elaborado pelo autor)

Da totalidade de materiais, dentre aqueles que compreenderam os critérios de inclusão, 68 na íntegra deste trabalho, 12 foram escolhidos para discutir sobre a relação entre o câncer de mama e a infecção por HPV (gráfico 2). Destes, 6 (50%) concordaram com a relação estabelecida e 6 (50%) apresentaram-se imparciais diante da problemática em questão, pois alegam que são necessários novos estudos para definir por completo o papel exercido pelos *hr-HPVs* na carcinogênese mamária. A tabela 3 mostra os títulos das pesquisas, que levantaram a relação estabelecida acima, e suas caracterizações, utilizadas nesta revisão narrativa.

Tabela 3 - Pesquisas, que levantaram a relação CM-*hrHPVs*, utilizadas na revisão de literatura e suas caracterizações

 Autor	 Opinião sobre a relação CM- <i>hrHPVs</i>	 Título do estudo
Afzal <i>et al</i> , 2022	“Não é suficiente concluir que o HPV sozinho é um fator causal para o câncer de mama”.	Interrelated Oncogenic Viruses and Breast Cancer
Islam; Chakraborty; Panda, 2020	“Sugerimos que o HPV é um fator etiológico importante no	Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management

 Autor	 Opinião sobre a relação CM- <i>hrHPVs</i>	 Título do estudo
	desenvolvimento de um subconjunto de CM e também o CM associado ao HPV tem algum perfil molecular distinto de outros cânceres associados ao HPV. Uma compreensão e análise aprofundadas do perfil molecular do CM à luz do HPV são essencialmente necessárias para o manejo adequado da doença”.	
Khodabandehlou <i>et al</i>, 2019	“Demonstramos que o HPV está associado ao desenvolvimento do câncer de mama, embora o papel do HPV nos cânceres de mama ainda seja questionável e mais pesquisas sejam necessárias para investigar, com mais detalhes, o papel da infecção pelo HPV no câncer de mama”.	Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins
Kudela <i>et al</i>, 2022	“A possível presença de HPV em tecidos como a mama feminina, permanece indefinida. Os dados sobre a presença de DNA do HPV em amostras de tumores de pacientes com CM são muito inconsistentes e não há indicação clara de como o HPV é transmitido para a mama. No entanto, a presença de HPV no CM não pode ser negada”.	HPV-Associated Breast Cancer: Myth or Fact?
Lima, 2016	“A presença das oncoproteínas E6 (HPV16) e E7 (HPV 16 e 18) e as proteínas supressoras de tumor também foram detectadas nas neoplasias mamárias HPV-positivas”.	Detecção e análise do Papilomavírus humano (HPV) em carcinomas mamários de mulheres do Nordeste do Brasil
Morato, 2019	“O HPV está presente em grande parte das	AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM CÂNCER DE MAMA E SUA

 Autor	 Opinião sobre a relação CM-hrHPVs	 Título do estudo
	amostras de tumores de mama avaliadas neste estudo e em outras pesquisas”.	CORRELAÇÃO COM AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS TUMORAIS
Nascimento <i>et al</i> , 2024	“Para determinar os mecanismos pelos quais o HPV pode influenciar o desenvolvimento do câncer de mama e explorar novas estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas, estudos adicionais envolvendo populações maiores e mais diversas são cruciais”.	Detecção de HPV em tumores de mama e fatores de risco associados no Nordeste do Brasil
Nunes, 2020	“Foi detectado pela primeira vez no Estado da Paraíba, Brasil, a presença do DNA do HPV nas amostras de câncer de mama”.	DETECÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO 16 (HPV16) EM AMOSTRAS DE CARCINOMA MAMÁRIO TRIPLO NEGATIVO (TNBC) DE MULHERES DO ESTADO DA PARAÍBA
Pinheiro, 2023	“Para melhor compreensão do papel do HPV no CM, são necessários estudos com um tamanho amostral maior. Também consideramos importante o incentivo das políticas públicas de saúde na vacinação contra o HPV, que além de ser fundamental na redução da infecção pelo vírus, poderia consequentemente reduzir as taxas de CM”.	HPV NA CAVIDADE ORAL, OROFARINGE E MAMA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: ESTUDO CASO-CONTROLE
Santos <i>et al</i> , 2024	“Mais estudos ainda são necessários para entender os mecanismos do HPV e suas oncoproteínas no contexto do câncer de mama e suas repercussões na prevenção e tratamento do câncer, incluindo estudos in vivo para validar os achados apresentados”.	Immunological Response against Breast Lineage Cells Transfected with Human Papillomavirus (HPV)
Santos, 2023	“A maioria das pacientes apresentou	ANÁLISE DO PAPEL DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO CONTEXTO DO MICROAMBIENTE TUMORAL DO

 Autor	 Opinião sobre a relação CM-hrHPVs	 Título do estudo
	menarca precoce e eram HPV-positivas, que corroboram com o fato de que o câncer de mama depende de fatores como exposição prolongada ou elevada ao estrogênio, assim como a possibilidade de agentes carcinogênicos estarem associados à gênese desse tipo de câncer”.	CÂNCER DE MAMA
Silva, 2023	“O genoma do HPV foi detectado em 48,38% (90/186) em amostras de CM de mulheres residentes no Estado da Paraíba, Nordeste do Brasil. Dentre essas amostras CM HPV-positivas, o genótipo mais prevalente foi o HPV16, detectado em 44,62% (83/186). O HPV31 foi detectado 3,8% (7/186) do total de amostras de CM”.	DETECÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO 16 E 31 EM CARCINOMA MAMÁRIO DE PACIENTES DO ESTADO DA PARAÍBA

Fonte: (Elaborado pelo autor)

Além disso, estes artigos podem ser segmentados de acordo com as metodologias abordadas em cada um e o percentual de achados do HPV no câncer de mama, como é possível se observar na tabela 3 abaixo:

Tabela 4 - Divisão dos artigos, que concordam com a relação *CM-hrHPVs*, por metodologia abordada e percentual dos achados do HPV no câncer de mama

Autor	Metodologia empregada	% da quantidade de DNA de HPV encontrada no CM
Islam; Chakraborty; Panda, 2020	PCR, PCR/Southern, PCR/Sequencing, PCR/ <i>in situ</i> e outros	30%, 40%, 45%, 50% e 30%, respectivamente
Lima, 2016	<i>nested</i> PCR	46,70%
Morato, 2019	PCR	90%
Nunes, 2020	qPCR	60%
Santos, 2023	RT-qPCR	64%
Silva, 2023	PCR convencional e qPCR	48,38%

Fonte: (Elaborado pelo autor)

Legenda: Reação em cadeia da polimerase (PCR); PCR seguida de Southern blot (PCR/Southern); PCR seguida de Sequenciamento (PCR/Sequencing); PCR seguida de hibridização *in situ* (PCR/*in situ*); PCR usada para amplificação de uma seqüência interna de um fragmento previamente amplificado (*nested* PCR); PCR quantitativo em tempo real (qPCR); Transcrição reversa-quantitativa do PCR (RT-qPCR).

Os achados da tabela 3 acima mostram que os autores tiveram predileção pela PCR, em especial, a qPCR sendo esta técnica a mais comumente utilizada nas pesquisas como método de detecção do DNA do HPV em amostras de câncer de mama.

6 DISCUSSÃO

Os subtópicos desta sessão dividiram-se em três partes, com o intuito de abarcar os objetivos específicos propostos no subtópico 3.2. Assim, a discussão do trabalho resumiu-se no desempenho dos autores das pesquisas, que levantaram a relação CM-*hrHPVs* nesta revisão, concordando ou não apresentando opinião definida sobre ela.

6.1 O avanço do HPV até a mama feminina

O primeiro artigo, elaborado por Nunes (2020), avaliou as possíveis vias de disseminação do HPV, partindo dos tecidos ginecológicos, até o tecido mamário. De início, o autor aborda a rota de transmissão viral através do percurso oro-genital ou pelo contato direto das mamas com os órgãos genitais, neste caso, o vírus infecta o tecido mamário pelas superfícies epiteliais lesionadas, que passaram por microabrasões. Como evidência desta primeira hipótese, foi detectado o DNA do HPV, tanto no leite materno como no tecido que reveste a aréola, sugerindo que a entrada do HPV ocorreu na região dos mamilos e da aréola. Outra alternativa discutida é a infecção do vírus, saindo do seu sítio primário (cérvice), e alcançando as mamas por meio das vias hematogênicas e/ou linfáticas, com a ajuda das células mononucleadas.

Em contrapartida, no segundo artigo, de Islam *et al* (2020), os autores dizem acreditar que a maneira real de transmissão do HPV ao tecido mamário ainda não é totalmente conhecida, mas apontam que o vírus pode chegar às mamas a partir da região genital das pacientes, que possuem histórico de câncer de colo uterino positivo para HPV (CCU), através da corrente sanguínea, sistemas linfáticos ou outro fluido corporal. Quando um tumor, que se origina em outro local, produz uma célula maligna infectada pelo HPV, devido ao processo metastático, acontece uma transformação maligna secundária no tecido mamário e que pode ser a causa do câncer de mama decorrente do HPV. Além disso, o sistema circulatório em que se encontra o tumor de origem infectado pelo HPV pode ser acometido pelo extravasamento do vírion do vírus. A segunda hipótese parte do pressuposto de que as práticas sexuais orais são encarregadas de levar o HPV até o tecido mamário.

Por fim, em concordância com o primeiro artigo, é proposto que a transmissão ocorre pelo mamilo ou por alguma microlesão que, quando presente na pele da mama, pode ser propagada através do sexo da genitália com as mamas.

Na pesquisa desenvolvida por Pinheiro (2023), buscou-se compreender o mecanismo de contaminação do tecido mamário por HPV. O autor, portanto, concluiu que a relação entre o vírus e o câncer de mama é válida de ser melhor investigada, uma vez que a exposição dos ductos mamários ao ambiente externo, pelo conjunto aréola-mamilo, pode ser o ponto de entrada para a infecção pelo HPV. Embora o estudo indique que, em algumas situações, não foi possível identificar o HPV no tecido mamário, em outras o identificaram com frequências de positividade, variando entre 1,2 a 86%. Desse modo, apesar dos resultados controversos, estes ainda despertam grande interesse, pois o HPV pode não ser o principal autor de causa e efeito, mas pelo menos atua como coadjuvante em alguns casos.

6.2 A ação das oncoproteínas virais no tecido mamário

O estudo realizado por Silva (2023) mostrou que 60% das amostras de CM de pacientes paraibanas estavam infectadas pelo HPV e, por esse motivo, procurou compreender a prevalência do HPV 16 e 31 em amostras de câncer de mama de pacientes deste estado. Para tipificar o HPV 16, foram analisadas 186 amostras de tecido parafinado, que apresentavam diagnóstico histopatológico de carcinoma mamário. O conjunto de *primers* específicos amplificou regiões de E6 de HPV 16, por meio de PCR convencional e RT-PCR. Outra sequência de *primers* foi utilizada para amplificação das regiões de E6 do HPV 31. De forma análoga ao câncer de colo uterino, os oncogenes E6 e E7 inativam protooncogenes e genes supressores de tumores, como p53 e pRB. Neste cenário, pode ocorrer a formação do conjunto E6/E7/HER-2 que ativa o protooncogene tirosina-quinase (C-Src), responsável por fosforilar a β -catenina que, ao internalizar-se no núcleo da célula hospedeira, promove a progressão de uma lesão não invasiva para invasiva. No caso dos estágios iniciais do câncer de mama, a associação entre receptor de estrogênio e oncogenes E5, E6 e E7 (HPV) pode ser um dos fatores significativos para o seu desenvolvimento, de acordo com Silva (2023).

A pesquisa de Kudela, Kudelova, Kozubík, Rokos, Pribulova,

Holubekova e Biringer (2022) demonstrou que instabilidade cromossômica e carcinogênese mamária podem ser resultados obtidos da integração do genoma do HPV ao genoma do indivíduo infectado, através do envolvimento dos oncogenes E6 e E7. A promoção do câncer de mama por meio destas proteínas continua sendo alvo de muitos estudos, contudo, o RNA mensageiro (mRNA) E6/E7 foi encontrado em 24–100% das amostras de CM positivas para HPV. A expressão de E6 e E7 em *hr*-HPVs torna imortais as células epiteliais da mama feminina, provando que a infecção por HPV pode estar ligada ao câncer de mama, apesar da presença isolada do vírus não ser, comprovadamente, suficiente para o desenvolvimento da neoplasia. Por esta razão, os autores acima inferiram que a função patogênica do HPV no carcinoma mamário permanece dúvida e contestável.

Conforme Morato (2019), foram selecionados 50 casos positivos para o câncer de mama em seu estudo. Destes, 90% apresentaram prevalência para o HPV, sendo as oncoproteínas E6 e E7 responsáveis pela infecção do tecido mamário. Inicialmente, foi analisado o papel que E6 desempenha na carcinogênese da mama, sendo atribuído a ela a inibição de p53 e BCL2 e a resistência à apoptose. Por outro lado, E7 contribui para a proliferação de células cancerígenas da mama, ao regular positivamente o gene da fase S. Porém, inibe os inibidores de quinase dependentes de ciclina P21 e P27 que viabilizam a proliferação descontrolada das células em questão. Por último, foi possível concluir que E6 com outra oncoproteína, a E5, são capazes de degradar a citoqueratina celular, formar um halo citoplasmático perinuclear e provocar o aumento do volume nuclear. Em virtude disso, podem aparecer os coilócitos no tecido mamário benigno, expressando a presença precoce e transformação epitelial causada pela infecção por HPV.

Por se tratar de um artigo de revisão, a pesquisa de Afzal *et al* (2022) sintetizou dados relatando a presença do genoma do HPV, principalmente, em amostras de tumores de mama de mulheres ocidentais, a exemplo disto, 26% de DNA de HPV encontraram-se prevalentes em cânceres de mama femininos da população argentina. No tocante à ausência de DNA de HPV ou prevalência baixa, foram detectados HPVs 16, 18 e 31 em 16 das 72 mulheres do Egito com neoplasia mamária e 8 das 98 amostras de pacientes iranianas eram positivas para HPV. Porém, tanto na Índia, como em Hong Kong, não houve vestígios de material genético de HPV ou ao menos das oncoproteínas E6 e E7 em pacientes com câncer de mama.

Em artigo desenvolvido por Nascimento *et al* (2024), 56 amostras de cânceres de mama foram avaliadas quanto a carga viral do HPV e a expressão de E5 nos tipos moleculares e histológicos de câncer de mama. Uma amostra contendo 80 cópias/célula foi encontrada na carga viral do HPV 16 de tumores de mama TN, a oncoproteína E5 teve maior expressão em uma das amostras enriquecidas com HER-2, o HPV 16 E5 foi superexpresso no subtipo TN e E5 apresentou baixa expressão apenas nos subtipos luminais. A divisão das amostras para os tipos histológicos mostrou mais de 80 cópias/célula nos CDIS, seguido pelo CDI e carcinoma lobular invasivo (CLI). Já a proteína E5 apresentou melhor expressão em uma das amostras de CDIS, seguidas por amostras de CDI. Porém, a sua menor expressão mostrou-se no CLI. Esta pesquisa contribuiu para destacar o poder que o HPV possui sobre a patogênese do câncer de mama, assim como para enfatizar a função de E5 como alvo de pesquisas futuras envolvendo estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas para a doença.

6.2.1 A interação entre HPV16 E6 e outras estruturas proteicas

Lima (2016) avaliou a detecção de p53 e p16^{INK4a} em 36 amostras de carcinomas de mama HPV-positivos parafinados, com base em anticorpos específicos para os dois supressores tumorais, utilizando a imuno-histoquímica (IHQ), já que a presença do genoma do HPV não é o bastante para estabelecer uma relação causal na carcinogênese mamária. Nas amostras com carcinoma mamário, a imunomarcagem para a p53 foi notada em 22 dos 36 cânceres de mama HPV-positivos e localizou-se na região citoplasmática. Em contrapartida, a p16^{INK4a} mostrou-se positiva em 12 das 36 amostras de tumores malignos de mama HPV-positivos, tendo imunomarcagem, preferencialmente, nuclear. Nos genótipos dos HPVs 6, 16, 18, 31 e 58, foram constatadas as expressões de p53. A p16^{INK4a}, por outro lado, foi vista apenas no HPV 16 que, por sinal, tornou-se o genótipo observado em maior frequência e com maior marcação de p53 e p16^{INK4a}.

6.3 A modulação da resposta imune no câncer de mama

Tratando-se da formação do microambiente tumoral de mama a

partir do desempenho do HPV, Khodabandehlou *et al* (2019) descreveram como este vírus pode, com colaboração de E6 e E7, induzir o processo inflamatório capaz de dar início e promover a progressão do câncer de mama. Os dados da pesquisa mostraram que os níveis de expressão de IL-1, IL-6, IL-17, fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator nuclear *kappa* B (NF- κ B) e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS) foram maiores em pacientes com câncer de mama HPV-positivo quando comparados às amostras controle e pacientes com câncer de mama HPV-negativo. A inflamação crônica mediada por RONS pode eliminar a atividade da imunidade antitumoral, estimular a ocorrência de metástases, bem como auxiliar no crescimento do tumor de mama. As IL-1, IL-6 e IL-7 e o TGF- β levam à invasão de células cancerígenas no tecido mamário. Já a principal característica do NF- κ B é estar envolvido como elo entre o desenvolvimento do tumor e a inflamação. O TNF- α desempenha um papel crítico na produção de IL-17 e, portanto, Khodabandehlou *et al* (2019) concluem que estas moléculas estão intrinsecamente relacionadas à evolução do microambiente tumoral para o câncer de mama.

Santos (2023) investigou o perfil de estimulação imunológica em linfócitos e monócitos e, para tanto, realizou transfecção com E5, E6 e E7 em células da mama com câncer. As células tumorais foram expostas a células imunes por um período de 24 horas. O número de linfócitos T CD4+ aumentou, após serem estimulados com células MDA-MB-231. As citocinas IFN- γ , IL-17 e IL-10, avaliadas nos linfócitos CD4+, tiveram sua produção prejudicada por E6 e E7 nas células transfectadas. Além disso, não houve alteração na contagem dos linfócitos T CD8+ nas células tumorais da mama. Houve, também, redução da quantidade de linfócitos T Natural Killer (CD56+) em relação aos genes E6 e E7. As células transfectadas com os oncogenes do HPV, com exceção de E5, levaram à diminuição de IFN- γ , IL-17 e IL-10 nos linfócitos CD8+ e CD56+. Por outro lado, ocorreu supressão dos monócitos CD14+, pelas oncoproteínas E6 e E7. Por último, os resultados das culturas de linfócitos e células MDA-MB-231 mostraram que as células transfectadas liberaram elevados níveis de IL-2, IFN- γ , TNF- α e IL-4, sendo a IL-10 somente aumentada diferencialmente em E5.

De maneira análoga à tese defendida por Santos (2023), a pesquisa de Santos *et al* (2024) apresentou novidades sobre a atividade do HPV no câncer de mama, a partir da avaliação de um modelo de co-cultura celular *in vitro* sob ação dos

oncogenes E5, E6 e E7 do HPV 16 na resposta imune de monócitos e linfócitos. Os resultados apontaram que o principal papel do HPV no MDA-MB-231 foi modular a resposta imune aumentando as células T reguladoras (T reg) e diminuindo os linfócitos T CD8+ e CD56+. E6 e E7 foram responsáveis por reduzir a expressão de monócitos, ativando o perfil M1. Todavia, mais estudos são necessários para entender os mecanismos do HPV e suas oncoproteínas no contexto do câncer de mama e suas repercussões na prevenção e tratamento do câncer, incluindo estudos *in vivo* para validar os achados apresentados.

7 CONCLUSÃO

Dada a importância dos artigos elegidos para compor este trabalho, assim como os objetivos propostos por ele, chega-se à conclusão de que, embora algumas pesquisas corroborem com a detecção do DNA de HPV em amostras de câncer de mama em pacientes HPV-positivas, muitos estudos hão de ser elucidados, com o intuito de aumentar o quantitativo de evidências capazes de mostrar que o HPV é um potencial agente carcinogênico associado à gênese da neoplasia mamária. A análise da atividade dos oncogenes virais E6 e E7 mostrou que ambos são hábeis para induzir o processo inflamatório fundamental para promoção e progressão do câncer de mama, em microambiente tumoral metastático. Em colaboração com estas oncoproteínas do HPV, E5 desempenha um papel crítico no surgimento de coilócitos no tecido mamário benigno, o que, mais tarde, pode implicar em uma lesão de mama mais avançada e/ou um tumor maligno de mama.

Outro aspecto crucial é que, para elaborar este estudo, buscou-se avaliar artigos que mantivessem a relação entre a infecção por HPV e o acometimento da mama que resultasse no câncer conhecido hoje, porém uma das dificuldades encontradas foi a carência significativa de materiais que pudessem se enquadrar aos critérios de inclusão apresentados.

Outrossim, espera-se que a procura pelo saber diante da temática proposta incentive novas pesquisas por parte da comunidade científica e mostre-se como alerta para todas as mulheres que desconhecem os sinais e sintomas do câncer de mama e àquelas que os conhecem, mas negligenciam os indícios.

REFERÊNCIAS

- AFZAL, S. et al. Interrelated Oncogenic Viruses and Breast Cancer. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, p. 781111, 28 mar. 2022.
- ALMEIDA, A. M. et al. Cervical cancer and HPV infection: ongoing therapeutic research to counteract the action of E6 and E7 oncoproteins. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 10, p. 2044–2057, 1 out. 2019.
- BASUKALA, O.; BANKS, L. The Not-So-Good, the Bad and the Ugly: HPV E5, E6 and E7 Oncoproteins in the Orchestration of Carcinogenesis. **Viruses**, v. 13, n. 10, p. 1892, out. 2021.
- BATISTA, G. V. et al. Câncer de mama: fatores de risco e métodos de prevenção. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. e15191211077–e15191211077, 16 dez. 2020.
- BERNARDES, N. B. et al. Câncer de Mama X Diagnóstico / Breast Cancer X Diagnosis. **ID on line. Revista de psicologia**, v. 13, n. 44, p. 877–885, 27 fev. 2019.
- BHATLA, N.; SINGHAL, S. Primary HPV screening for cervical cancer. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, Advances in Screening and Prevention of Women's Cancers. v. 65, p. 98–108, 1 maio 2020.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024.
- COBUCCI, R. N. O. **Câncer do colo uterino: rastreamento, marcador biológico e polimorfismo genético**. doctoralThesis—[s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 30 maio 2014.
- DIAS, C. R.; FLOTÉ, L. M.; VALEJO, F. A. M. OS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA: REVISÃO INTEGRATIVA. **Colloquium Vitae. ISSN: 1984-6436**, v. 13, n. 3, p. 49–61, 2021.
- DOORBAR, J. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews in Medical Virology**, v. 25, n. Suppl Suppl 1, p. 2–23, mar. 2015.
- FERNANDES, F. P. **Avaliação da ativação do inflamassoma no contexto da infecção por HPV e do câncer cervical associado ao HPV**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 7 dez. 2020.
- FERRARO, C. T. L. et al. Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 4, p. 451–459, ago. 2011.
- FILHO, P. S. (PDF) O uso da vacina contra o vírus HPV e suas principais relações com o câncer do colo do útero. **ResearchGate**, 9 dez. 2024.

GOMES, A. M. P. et al. Análise temporal e demográfica dos resultados mamográficos pela categoria BI-RADS em mulheres de Manacapuru/AM (2018-2024): enfoque por faixa etária. **OBSERVATÓRIO DE LA ECONOMÍA LATINOAMERICANA**, v. 23, n. 2, p. e8954–e8954, 13 fev. 2025.

HARBECK, N. et al. Breast cancer. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 66, 23 set. 2019.

HAUSEN. **Cancers in Humans: A Lifelong Search for Contributions of Infectious Agents, Autobiographic Notes | Annual Reviews**. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-virology-092818-015907>>. Acesso em: 13 fev. 2025.

IARC. **Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–137 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans**. Disponível em: <<https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>>. Acesso em: 9 abr. 2025.

IGNATIADIS, M.; SOTIRIOU, C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 10, n. 9, p. 494–506, set. 2013.

INCA. **Controle do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer, 2024.

ISLAM, MD. S.; CHAKRABORTY, B.; PANDA, C. K. Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management. **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 10, p. 650, maio 2020.

KHODABANDEHLOU, N. et al. Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, p. 61, 14 jan. 2019.

KIM, K.-U. et al. More than Nutrition: Therapeutic Potential of Breast Milk-Derived Exosomes in Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7327, 3 out. 2020.

KUDELA, E. et al. HPV-Associated Breast Cancer: Myth or Fact? **Pathogens**, v. 11, n. 12, p. 1510, dez. 2022.

LI, J. J.; TSANG, J. Y.; TSE, G. M. Tumor Microenvironment in Breast Cancer—Updates on Therapeutic Implications and Pathologic Assessment. **Cancers**, v. 13, n. 16, p. 4233, 23 ago. 2021.

LIMA, E. G. DE. **Deteção e análise do Papilomavírus humano (HPV) em carcinomas mamários de mulheres do Nordeste do Brasil**. doctoralThesis. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/19530>>. Acesso em: 12 fev. 2025.

LIMA, F. D. G.; MOLINA, M. A. Uncovering the HPV types causing cervical cancer. **Nature Microbiology**, v. 9, n. 11, p. 2795–2796, nov. 2024.

LOWY, D. R. Harald zur Hausen (1936 to 2023): Discoverer of human papillomavirus

infection as the main cause of cervical cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 121, n. 11, p. e2400517121, [s.d.].

LUCHIARI, H. R. **Novos ligantes peptídicos das oncoproteínas E6 e E7 de HPV 16: descoberta e aplicações no desenvolvimento de terapias para tumores induzidos por HPV**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 10 fev. 2023.

MAGNY, S. J.; SHIKHMAN, R.; KEPPKE, A. L. Breast Imaging Reporting and Data System. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

MATOS, G. A. Análise in silico da variabilidade genética do oncogene E5 do HPV 16. 22 nov. 2019.

MELO, M. M. C. et al. Papilomavírus humano: aspectos associados ao desenvolvimento de câncer em mucosas e sistema reprodutor/Human papillomavirus: aspects associated with the development of cancer in the mucous membranes and reproductive system. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10549–10569, 26 ago. 2020.

MENDONÇA, L. R.; MELO, M. H. S. T. DE; PINTO, N. A. B. Classificação BI-RADS® ultrassonográfica, perfil sociodemográfico e clínico de mulheres no momento do diagnóstico do câncer de mama. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Taxa de HPV na genital atinge 54,4% das mulheres e 41,6% dos homens no Brasil, diz estudo**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/dezembro/taxa-de-hpv-na-genital-atinge-54-4-das-mulheres-e-41-6-dos-homens-no-brasil-diz-estudo>>. Acesso em: 9 abr. 2025.

MORATO, C. B. A. **Avaliação da prevalência do papilomavírus humano (HPV) em câncer de mama e sua correlação com as características clínicas tumorais**. masterThesis. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/36061>>. Acesso em: 13 fev. 2025.

MUÑOZ, N. et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer. v. 24, p. S1–S10, 21 ago. 2006.

NASCIMENTO, K. C. G. et al. HPV Detection in Breast Tumors and Associated Risk Factors in Northeastern Brazil. **Cells**, v. 13, n. 13, p. 1132, jan. 2024.

NUNES, Z. DA M. **Detecção do papilomavírus humano 16 (HPV16) em amostras de carcinoma mamário triplo negativo (TNBC) de mulheres do estado da Paraíba**. Dissertação. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

OBEAGU, E. I.; OBEAGU, G. U. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. **Medicine**, v. 103, n. 3, p. e36905, 19 jan. 2024.

PAL, A.; KUNDU, R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 21 jan. 2020.

PALADINO, A. **Estudo do controle da expressão gênica de RECK por oncoproteínas de papilomavírus humano**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 29 nov. 2019.

PEREIRA, R. DOS S. **Neoplasia da cabeça e pescoço versus neoplasia do pulmão : uma análise comparativa**. masterThesis—[s.l: s.n.].

PEŠUT, E. et al. Human Papillomaviruses-Associated Cancers: An Update of Current Knowledge. **Viruses**, v. 13, n. 11, p. 2234, nov. 2021.

PINHEIRO, D. P. HPV na cavidade oral, orofaringe e mama de mulheres com câncer de mama: estudo caso-controle. 2023.

PORTAL DA CÂMARA DOS DEPUTADOS. **Comissão aprova projeto que obriga SUS a realizar teste genético para predisposição a câncer - Notícias**. Disponível em:

<<https://www.camara.leg.br/noticias/772121-comissao-aprova-projeto-que-obriga-sus-a-realizar-teste-genetico-para-predisposicao-a-cancer/>>. Acesso em: 8 abr. 2025.

RADHAKRISHNAN, S.; SHAH, P. B. Women's Perspective on Self-Breast Examination. **Cureus**, v. 16, n. 4, p. e58962, [s.d.].

RAGIN, C. et al. HPV-associated lung cancers: an international pooled analysis. **Carcinogenesis**, v. 35, n. 6, p. 1267–1275, jun. 2014.

REIS, D. et al. LESÕES ORAIS DO VÍRUS HPV:REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Gestão e Saúde**, v. 2, n. 22, 2020.

ROCHA, H. Z. et al. Comparative analysis of the histopathological and epidemiological profile of ductal and lobular breast carcinomas diagnosed at the Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná during the period 2008-2013. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2019.

RODRÍGUEZ, G. R. **Estudo do papel do eixo IL-6/STAT-3 e G-CSF no microambiente tumoral e a nível sistêmico**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 7 fev. 2020.

SANTOS, D. L. et al. Immunological Response against Breast Lineage Cells Transfected with Human Papillomavirus (HPV). **Viruses**, v. 16, n. 5, p. 717, maio 2024.

SANTOS, D. L. DOS. **Análise do papel do Papilomavírus humano no contexto do microambiente tumoral do câncer de mama**. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/56136>>.

SEEWALD, R. A. et al. Caracterização de Pacientes com Câncer de Mama e Critérios da National Comprehensive Cancer Network para Realização do Teste Genético BRCA1 e BRCA2. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 4, p. e-044214, 3 out. 2023.

SILVA, D. DE L. **Detecção do papilomavírus humano 16 e 31 em carcinoma mamário de pacientes do estado da Paraíba**. Dissertação. Disponível em:

<<https://repositorio.ufpb.br>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

SILVA, A. L. E. DA; FAUSTINO, W. H. D. N.; SILVA, T. M. E. DA. O benefício da amamentação para a saúde da mulher contra o Câncer de mama. **Europub Journal of Health Research**, v. 3, n. 4 Edição Especial, p. 486–492, 18 nov. 2022.

SILVA, J. B. DA. **Prevalência de HPV em tonsila de indivíduos sem câncer.** text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 22 maio 2020.

SILVEIRA, V. A. D.; VIEIRA, V. H. R.; APRATTO JUNIOR, P. C. CARCINOMA INVASIVO DE MAMA DO TIPO NÃO ESPECIAL: RELATO DE CASO. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n. 1, p. 2351–2367, 27 jan. 2025.

SOHEILI, M. et al. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. **Medical Journal of the Islamic Republic of Iran**, v. 35, p. 65, 22 maio 2021.

SZYMONOWICZ, K. A.; CHEN, J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. **Cancer Biology & Medicine**, v. 17, n. 4, p. 864–878, 15 nov. 2020.

THOME, A. C. J.; FRONZA, L.; HOFFMANN, T. T. ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS ACHADOS MAMOGRAFÍCOS UTILIZANDO O SISTEMA BI-RADS NO CONTEXTO BRASILEIRO: DESAFIOS E OPORTUNIDADES. **Revista da UNIFEBE**, v. 1, n. 31, 18 dez. 2024.

TOMMASINO, M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. **Seminars in Cancer Biology**, Emerging topics in human tumor virology. v. 26, p. 13–21, 1 jun. 2014.

TSYGANOV, M. M. et al. Human papillomavirus and lung cancer: an overview and a meta-analysis. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 145, n. 8, p. 1919–1937, ago. 2019.

VATS, A. et al. Human papillomavirus E6 and E7: What remains? **Tumour Virus Research**, v. 11, p. 200213, 1 jun. 2021.

VENUTI, A. et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. **Molecular Cancer**, v. 10, p. 140, 11 nov. 2011.

VILLA, L. L. Oncogênese por Papilomavírus Humano (HPV). [s.d.].

WANG, J. et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: molecular features and clinical significance. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, p. 83, 3 abr. 2024a.

WANG, J. C. K. et al. Structure of the p53 degradation complex from HPV16. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 1842, 28 fev. 2024b.

YAO, H. et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? **Oncotarget**, v. 8, n. 1, p. 1913–1924, 27 set. 2016.

YIN, L. et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. **Breast Cancer Research**, v. 22, n. 1, p. 61, 9 jun. 2020.