



Rayane de Carvalho Alves

VIROTERAPIA ONCOLÍTICA: uma revisão da literatura científica a cerca de uma terapia alternativa  
para o melanoma cutâneo

Rio de Janeiro

2023

Rayane de Carvalho Alves

**VIROTERAPIA ONCOLÍTICA: uma revisão da literatura científica a cerca de uma terapia alternativa para o melanoma cutâneo**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Orientador(a): Fernanda de Oliveira Bottino

Rio de Janeiro

2023

Rayane de Carvalho Alves

VIROTERAPIA ONCOLÍTICA: uma revisão da literatura científica a cerca de uma terapia alternativa  
para o melanoma cutâneo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como  
requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em  
Biotecnologia

Aprovado em \_\_/\_\_/\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Fernanda de Oliveira Bottino  
EPSJV/FIOCRUZ

---

Marcelo Meuser Batista  
EPSJV/FIOCRUZ

---

Flávia Coelho Ribeiro  
EPSJV/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2023

*Dedico esse trabalho a  
Minha família e meus amigos por sempre estarem ao  
meu lado.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV/Fiocruz) pelo apoio institucional durante estes quatro anos.

Agradeço a minha orientadora Fernanda de Oliveira Bottino, com quem compartilhei ideias, por todo o acompanhamento, orientação e disponibilidade ao longo destes meses, indispensáveis para concretização da presente monografia.

Agradeço a minha família, pelo apoio e amor incondicional ao longo do meu percurso e principalmente aos meus pais, por sempre se disponibilizarem a me ajudar e a me ouvir. Estas atitudes me deram força e motivação para conseguir superar os obstáculos e conseguir alcançar a conclusão deste curso e deste trabalho.

Agradeço aos meus amigos por me acompanharem ao longo destes quatro anos e tornarem esta etapa da minha vida inesquecível. Por todo o apoio, amizade e confiança que depositaram em mim que me ajuda diariamente a querer continuar e me tornar alguém melhor



*"Quando você tem  
medo e faz mesmo  
assim, isso é  
coragem"*

*Coraline e o Mundo Secreto*

## RESUMO

A incidência de câncer, segundo especialistas, está cada vez mais elevada, sendo considerada, uma das principais causas de morte no mundo. O melanoma cutâneo é um tipo de câncer de pele que afeta os melanócitos — células localizadas na base da derme. É um tipo raro e agressivo dentre os cânceres de pele, sendo responsável por cerca de 1% dos casos e 90% das mortes por câncer de pele no mundo. Este estudo teve como objetivo compreender a viroterapia oncolítica como uma terapia alternativa ao melanoma cutâneo, explorando suas aplicações e as comparando com os tratamentos tradicionais. Para tal, a metodologia deste trabalho consistiu em uma pesquisa teórica, a partir de uma revisão da literatura científica, seguindo uma abordagem qualitativa. Mesmo com o crescente aumento de casos de melanoma cutâneo, a tecnologia atual ainda não se encontra pronta para enfrentar este e outros cânceres, principalmente os em estado avançado, os quais ocorrem com diagnóstico e início do tratamento tardio. Por conta disso, são necessários tratamentos inovadores, que possam atingir tanto a fase primária do câncer, onde o tumor se localiza no mesmo tecido de origem, como na fase metastática, onde as células cancerígenas invadem os tecidos adjacentes na tentativa de obter mais oxigênio e nutrientes. A viroterapia oncolítica baseia-se no tropismo viral, onde o vírus infecta células competentes do corpo, estas que apresentam receptores celulares específicos na membrana celular para proteínas virais. Desta forma, a viroterapia oncolítica se torna mais precisa na eliminação de tumores, do que as terapias convencionais, como a rádio e a quimioterapia, uma vez que o vírus destruirá somente as células cancerígenas, sem afetar células normais do corpo. Atualmente, há somente dois vírus aprovados para tratamento do MC, sendo estes, o Rigvir (2004), é utilizado como monoterapia, entretanto não tem estudos recentes que apontam sua segurança, e o T-VEC (2015), que tem como uso terapia adjuvante. O T-VEC tem um apoio científico forte para sua utilização em conjunto com os inibidores de *checkpoints* PDL-1 CTLA-4,, devido a característica inflamatória do vírus oncolítico em conjunto com a capacidade dos inibidores de checkpoints de evitar que as células do sistema imune sejam inibidas pelas proteínas PDL-1 e CTLA-4 produzidas pelas células tumorais para evitar o sistema imune, existindo estudo que apontam uma alta resposta imunológica. o T-VEC encontra-se em fase de estudo, para a utilização como monoterapia para o melanoma cutâneo, o qual demonstra favoráveis para sua autorização, sendo possível para a aprovação nos próximos anos.

**Palavras-chave:** Câncer; Melanoma Cutâneo; Terapia Alternativa; Vírus; Viroterapia Oncolítica.



**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Fototipos de Fitzpatrick.....	23
Figura 2 – Carcinogênese de uma célula.....	25
Figura 3 – Metástase tumoral.....	27
Figura 4 – Nível de Clark comparado com Índice de Breslow.....	29
Figura 5 – Medida de um Tumor de Melanoma cutâneo por meio do Índice de Breslow.....	30
Figura 6 – Estágios do Melanoma Cutâneo.....	32
Figura 7 – Tabela que demonstra a relação entre o Índice de Breslow com a ressecção tumoral.....	33
Figura 8 – Tipos de Vírus.....	37
Figura 9 – Representação esquemática do ciclo de replicação viral.....	38
Figura 10 – Representação esquemática da seletividade tumoral dos vírus oncolíticos.....	40
Figura 11 – Vírus oncolíticos geneticamente modificados.....	41
Figura 12 – Representação esquemática da resposta imunológica da terapia oncolítica.....	43

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Tipos de administração e suas vantagens e desvantagens.....45

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AJCC – do inglês, *American Joint Committee on Cancer*

ALFA-MSH – Hormônio estimulante de alfa-melanócitos, do inglês, *alpha-Melanocyte-stimulating hormone*

IARC – do inglês, *Agency for Research on Câncer*

INCA – Instituto Nacional do Câncer, do inglês *International Agency for Research on Cancer*

DAMPs – Padrões Moleculares Associados a Danos, do inglês, *Damage-Associated Molecular Patterns*

MiRNAs – microRNAs

MC – Melanoma cutâneo

MC1R – receptor de melanocortina 1, do inglês *melanocortin 1 receptor*

MMP – Metaloproteinase matriz, do inglês *Matrix metalloproteinases*

MMP-9 – Metaloproteinase matriz 9, do inglês *Matrix metalloproteinases 9*

MMP-2 – Metaloproteinase matriz 2, do inglês *Matrix metalloproteinases 2*

NER – reparo de excisão de nucleotídeos, do inglês, *Nucleotide excision repair*

NK – do inglês *Natural killer*

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PAMPs – Padrões Moleculares Associados a Patógenos, do inglês, *Pathogen Associated Molecular Patterns*

UV – Ultravioleta

VSV – Vírus da estomatite vesicular, do inglês *Vesicular stomatitis virus*

*T-VEC* – do inglês, *Talimogene laherparepvec*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1. Câncer.....	15
1.2. Melanoma cutâneo.....	15
1.3. Viroterapia oncolítica.....	16
1.4. Justificativa.....	17
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>18</b>
2.1. Objetivo Geral.....	18
2.2. Objetivos Específicos.....	18
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>19</b>
<b>4. Capítulo 1: Compreendendo o melanoma cutâneo.....</b>	<b>20</b>
4.1. Melanoma cutâneo.....	20
4.1.1. Fatores de risco.....	21
4.1.1.1. Radiação ultravioleta.....	21
4.1.1.2. Nevos.....	22
4.1.1.3. Cor da pele.....	22
4.1.1.4. Histórico familiar.....	23
4.1.1.5. Sistema imune comprometido.....	24
4.1.1.6. Histórico prévio.....	24
4.1.1.7. envelhecimento.....	25
4.2. Carcinogênese do melanoma cutâneo.....	25
4.3. Progressão.....	27
4.4. Tratamento.....	32
4.4.1. Cirurgia.....	33
4.4.2. Radioterapia.....	34
4.4.3. Quimioterapia.....	34
4.4.4. Terapia direcionada.....	35
4.4.5. Imunoterapia.....	35
<b>5. Capítulo 2: Decifrando a viroterapia.....</b>	<b>37</b>
5.1. Vírus.....	37

5.2. Definição da viroterapia oncolítica.....	38
5.3. Princípios da viroterapia oncolítica.....	39
5.3.1. Tropismo Viral.....	39
5.3.2. Mecanismos de ação dos vírus oncolíticos.....	41
5.3.3. Formas de administração dos vírus oncolíticos.....	44
<b>6. Capítulo 3: Viroterapia oncolítica e o melanoma cutâneo .....</b>	<b>47</b>
6.1. Viroterapia oncolítica para o tratamento de melanoma.....	47
<b>7. Considerações finais .....</b>	<b>51</b>
<b>Referências .....</b>	<b>52</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Câncer

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer é considerado um nome geral de um conjunto de mais de 100 doenças sendo encontrado registros de sua existência há mais de mil anos antes de cristo (INCA, 2019).

Uma célula pode se tornar cancerígena após uma mutação ou deleção genética. Estas mutações podem, em alguns casos, inibir os genes supressores tumorais e, em outros casos, os proto-oncogenes, responsáveis pelo crescimento celular. Além disso, podem se tornar oncogenes após a translocação deles para outro local do genoma ou pela sua amplificação. Essas mutações, provocam a perda do controle da divisão celular, dando a capacidade das células se dividirem sem a necessidade de fatores de crescimento e hormônios, formando assim, um tumor. Este, pode surgir em qualquer tecido. Um tumor pode ser classificado como benigno, isto é um conjunto de células que se mantém no tecido de origem, ou maligno, quando invade tecidos adjacentes em busca de oxigênio e nutrientes, causando a metástase (AMORIM, 2002; PRADO, 2014).

As causas do surgimento do câncer podem ser diversas, tais como: anomalias cromossômicas, fatores ambientais — como exposições a alguns tipos de radiação e substâncias químicas consideradas carcinogênicas — e de origem mendeliana (um gene cancerígeno hereditário passado dos pais para os filhos), além de maus hábitos, como sedentarismo, tabagismo má alimentação envelhecimento e outros (AMORIM, 2002; CRUZ, 2021).

### 1.2. Melanoma cutâneo

O melanoma cutâneo (MC) é um tipo de câncer que ocorre no tecido epitelial, especificamente nos melanócitos, células que se localizam na epiderme, na camada basal. Essas células, são responsáveis pela produção da melanina, o pigmento que dá cor à pele e a protege contra os raios ultravioletas (UV), sendo de suma importância para a saúde (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2023).

O MC apresenta uma alta taxa de incidência mundial em indivíduos de pele clara, devido a mesma ter maiores concentrações de feomelanina, um tipo de melanina responsável pelos tons mais

claros, que apresenta uma baixa adesão ao bronzearmento, fazendo com que se queimem, levando danos ao DNA das células, nesse caso, dos melanócitos (CONITEC, 2022).

A neoplasia maligna corresponde a cerca de 1% dos casos de câncer de pele, sendo responsável por 90% das mortes relacionadas a esse tipo de câncer. Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC): “os cientistas da IARC, preveem que de 2020 a 2040 o número de novos casos de melanoma cutâneo aumentará em mais de 50%, sendo mais de 500.000 por ano. Sua mortalidade crescerá em mais de dois terços, chegando a quase 100.000 mortes por ano.” Isto se deve principalmente à exposição exacerbada ao sol, que piora cada vez mais, com a destruição da camada de ozônio, a qual tem a função de filtrar a passagem de raios ultravioleta, os maiores responsáveis pelo câncer de pele. Quando ela é destruída, a incidência dos raios ultravioleta aumenta, podendo aumentar o risco de desenvolver a doença (IARC, 2022; FONTAINE; BRANDÃO, 2022).

Essa incidência, junto com a alta letalidade do MC em casos tardiamente descobertos, faz com que novas terapias, capazes de atuar em casos avançados sejam necessárias. Uma terapia alternativa capaz de lidar com esses casos é a viroterapia oncolítica (FERRUCCI *et al.*, 2021).

### 1.3. Viroterapia Oncolítica

A viroterapia oncolítica se baseia na premissa do vírus ser um parasita intracelular obrigatório, necessitando assim, de outros organismos para se replicar. O tropismo viral se caracteriza pela propensão que os vírus têm de serem replicados em determinados tipos de células, devido à presença de receptores celulares específicos para as proteínas virais. Neste caso, este tropismo possibilita que determinado vírus infecte exclusivamente células cancerígenas, causando lise celular, sem afetar as células normais do organismo (CHIOCCA; RABKIN, 2014).

Existem duas classes de vírus oncolíticos: uma se trata de vírus que tendem a se replicar naturalmente em células cancerígenas, não sendo patogênicos. A outra se trata da manipulação genética de vírus, como as quais ocorrem principalmente em vacinas e em estudos de mutações no gene viral, para assim favorecer a replicação viral em células cancerígenas (CHIOCCA; RABKIN, 2014).

A viroterapia oncolítica surgiu como resultado da observação de alguns casos, que ocorrem desde o século XVIII, de pacientes com câncer, que ao contraírem infecções virais de forma natural, tiveram regressões do estado clínico. Esses casos ocorreram em circunstâncias específicas e, principalmente, em jovens com o sistema imune comprometido, entretanto, acabaram sendo regressões a curto prazo, ou seja, após um período de tempo, o quadro clínico dos pacientes, retornou ao estágio inicial (KELLY; RUSSEL, 2007).

Em 1950 foi observado um caso que impulsionou o estudo da utilização dos vírus como tratamento. Nesse caso, um paciente, teve seu quadro clínico de melanoma em estado avançado regredido após ser vacinado com a vacina antirrábica por ter sido mordido por um cachorro. Por conta disso, George T. Pack, no mesmo ano, realizou uma pesquisa clínica, com doze pacientes que tinham câncer de pele em estado avançado. Neste estudo, os enfermos eram inoculados com doses intramusculares diárias da vacina antirrábica com a intenção de comprovar um possível tratamento com o vírus da raiva inativado, entretanto, esse estudo não teve resultados promissores. Somente dois dos doze pacientes apresentaram regressões do quadro clínico (PACK, 1950; KELLY; RUSSEL, 2007).

Nas últimas décadas, houve um grande avanço no uso da viroterapia como tratamento. Esse avanço mostrou que alguns vírus, como o *vaccinia virus* e *reovirus*, possuem tropismo por determinadas células cancerígenas, poupando o tecido normal, enquanto outros tendem a precisar de modificações genéticas, como o *adenovírus*, que foi modificado para ser menos patogênico e mais específico para células tumorais (FERGUSON; LEMOINE; WANG, 2012).

#### 1.4. Justificativa

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), o câncer afeta atualmente cerca de uma em cada cinco pessoas em todo o mundo, sendo a segunda principal causa de morte em 2020, com uma em cada seis mortes relacionadas à doença, conforme relatado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2020). O melanoma cutâneo é um câncer raro e agressivo com alta letalidade quando diagnosticado tardiamente, que segundo especialistas, terá sua incidência e mortalidade cada vez mais elevada com o passar do tempo. Diante dessa situação preocupante, torna-se essencial realizar uma revisão da literatura sobre tratamentos alternativos mais eficazes contra o melanoma cutâneo, como a viroterapia oncolítica.

Os casos de câncer descobertos tardiamente ou com ocorrência de metástase continuam sendo, em sua maioria, fatais. Segundo a IARC (2022) acredita-se que de 2020 a 2040 o número de casos de MC aumentará em 50% mundialmente. A OMS (2022) ressalta a importância de detecção precoce e tratamento imediato para aumentar as chances de cura. Nesse sentido, são cada vez mais necessários tratamentos capazes de abordar tanto o câncer em seu estágio inicial quanto estados mais avançados, como a metástase tumoral. A viroterapia oncolítica surge como uma alternativa promissora, utilizando vírus geneticamente modificados ou não, com o objetivo de atacar especificamente as células cancerígenas.

Além disso, a terapia oncolítica com o uso de vírus apresenta benefícios significativos, como estimular o sistema imunológico a combater o câncer e tornar o tumor mais responsivo a outras imunoterapias. Sendo menos invasiva para o paciente, essa metodologia representa uma abordagem promissora no tratamento do câncer.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Compreender a viroterapia oncolítica como uma terapia alternativa para o melanoma cutâneo.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Estudar o melanoma cutâneo e as principais formas de tratamento convencionais deste câncer;
- Estudar a técnica da viroterapia oncolítica;
- Estudar o uso desta técnica no tratamento no melanoma cutâneo e as possíveis perspectivas futuras da sua utilização.

### 3. METODOLOGIA

Para a execução deste estudo foi realizada uma pesquisa teórica, com a finalidade de estudar a utilização da viroterapia oncolítica como um tratamento alternativo para o câncer. Para tal, foi feita uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório, seguindo uma abordagem qualitativa.

Por meio da base de dados *Pubmed* e da fonte de informação Google Acadêmico e utilizando as palavras-chave “câncer” (em inglês, *câncer*), “melanoma cutâneo” (em inglês, *cutaneous melanoma*), “viroterapia oncolítica” (em inglês, *oncolytic virus therapy*) e *virus*, foram pesquisados artigos científicos em revistas indexadas. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos de revisão da literatura publicados a partir de 2010, sendo selecionados apenas artigos nos idiomas Português e Inglês.

## 4. CAPÍTULO 1: COMPREENDENDO O MELANOMA CUTÂNEO

### 4.1 Melanoma cutâneo

O melanoma cutâneo (MC) é um câncer caracterizado pela proliferação descontrolada dos melanócitos, células embriologicamente originárias da crista neural, que se localizam na camada basal, que separa a epiderme e a derme e que são rodeadas por queratinócitos, que se dispõem em maior número na derme. A função dos melanócitos é a de produzir a melanina – pigmento natural do corpo que fornece cor à pele (VIEIRA, 2016; DAVIS; SHALIN; TACKETT, 2019; ANDRÉ, 2021).

A produção da melanina ocorre após o hormônio alfa-melanócitos (ALFA-MSH), produzido por queratinócitos, se ligar ao receptor de melanocortina 1 (MC1R), localizado no melanócito. Existem dois tipos de melanina produzida: eumelanina (responsável pelo pigmento preto/marrom) e a feomelanina (responsável pelo pigmento vermelho/amarelo). A proporção das mesmas corresponde a cor da pele e não a quantidade de melanócitos, sendo assim, as peles que tendem a ter mais eumelanina, acabam por ter mais proteção contra os raios UV, devido a coloração mais escura, enquanto as que tem mais feomelanina, acabam tendo menos proteção, tanto devido a sua coloração mais clara, quanto pela mesma produzir radicais livres, que levam a maiores danos no DNA pela radiação ultravioleta (UV) (DAVIS; SHALIN; TACKETT, 2019).

O MC1R também tem a função, em parte, de controlar a coloração da pele, cabelo e olhos. Quando o melanocortina 1 não está funcionando direito ocorrem mais mutações que podem aumentar a exposição do DNA a danos da luz UV. Essas mutações podem se acumular em regiões sensíveis do genoma, podendo surgir assim o câncer de pele (DAVIS; SHALIN; TACKETT, 2019).

Uma das formas de identificar a doença é por manchas ou lesões marrons ou pretas, que surgem devido as células cancerígenas ainda serem capazes de produzir melanina. Entretanto, isto não é um fator definitivo, podendo também existir tumores com a aparência rosada, castanha ou branca (AMERICAN CÂNCER SOCIETY, 2023). Essas lesões podem aumentar de tamanho, terem bordas irregulares e apresentar ulceração, nódulo e até sangramento (VIEIRA, 2016). A ocorrência do câncer está, geralmente, associada à indivíduos mais velhos e em áreas cronicamente

exposta ao sol, como pescoço, cabeça e costas, uma vez que essas áreas são mais propensas a mutações genéticas (LEONARDI *et al.*, 2018).

O MC possui quatro subtipos que são classificados de acordo com o seu desenvolvimento e padrão de crescimento, sendo eles:

- **Extensivo Superficial:** onde o crescimento é de forma horizontal na camada superior da pele durante um longo período, até penetrar verticalmente nas camadas mais profundas;
- **Acral Lentiginoso:** em que os nevos (pintas) marrons e pretos se localizam nas regiões palmar, plantar e subungueal (região abaixo das unhas), que tem um crescimento horizontal antes de invadir as camadas mais profundas, podendo progredir rapidamente;
- **Lentigo Maligno:** comporta-se igual o melanoma extensivo superficial, mas se manifesta em áreas irregulares de coloração marrom claro, marrom escuro ou preta com a superfície plana ou levemente elevada;
- **Tipo Nodular:** pode ocorrer em qualquer faixa etária, sendo considerado o tipo mais agressivo, devido ao seu crescimento descontrolado. Surge como um pequeno tumor que cresce rapidamente, de coloração escura, acinzentada, marrom, vermelha, cor da pele ou coloração rósea. Pode se manifestar em qualquer área do corpo, até as não expostas ao sol (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2021).

#### *4.1.1 Fatores de risco*

O fator de risco é qualquer causa que aumente a probabilidade de contrair uma doença. No caso do melanoma cutâneo, há fatores tanto intrínsecos (genéticos e fenótipos), como extrínsecos (ambientais ou de exposição) (NATIONAL CÂNCER INSTITUTE, 2023; AMERICAN CÂNCER SOCIETY, 2023).

##### *4.1.1.1 Radiação Ultravioleta*

Um dos principais causadores do MC é a exposição à radiação ultravioleta, que quando feita de forma desenfreada, pode aumentar as chances de desenvolvimento da doença. A luz do sol é a principal fonte da mesma, entretanto, a utilização de camas de bronzamento artificial e lâmpadas solares também emitem radiação UV (NATIONAL CÂNCER INSTITUTE, 2023).

#### 4.1.1.2 Nevos

Os nevos são lesões benignas, bem delimitadas compostas pelo acúmulo de melanócitos, pacientes com múltiplos nevos, demonstram alguma influência no desenvolvimento do melanoma. Existem nevos considerados atípicos, chamado nevos displásicos<sup>1</sup>, tipicamente associados ao MC. Esse tem bordas irregulares, variação de cores, assimetria e grande diâmetro. Geralmente, aparecem em locais expostos ao sol, mas podem aparecer em partes da pele normalmente cobertas. Este tipo é o considerado o que tem o maior risco de desenvolvimento do MC (NATIONAL CÂNCER INSTITUTE, 2023; AMERICAN CÂNCER SOCIETY, 2023).

Somente uma pequena parcela de nevos displásicos pode evoluir para o melanoma, sendo assim, a maioria não se torna cancerígeno. E, não necessariamente, para se ter melanoma cutâneo, é necessário o desenvolvimento de um nevo (AMERICAN CÂNCER SOCIETY, 2023).

As pintas de nascimento, chamadas de nevos melanocíticos congênitos, tem entre 0 e 5% de chance de se transformar em cancerígenas, dependendo do tamanho do nevo. Em nevos menores o risco diminuí, enquanto nevos que cobrem grande porções de pele, apresentam riscos maiores (AMERICAN CÂNCER SOCIETY, 2023).

#### 4.1.1.3 Cor da pele

Segundo a tabela de Fitzpatrick, existem seis fototipos de pele que respondem de maneira diferentes à exposição solar. Os fototipos I e II apresentam maiores riscos a danos no DNA por radiação UV, devido à sua facilidade de queima, os tipos III e IV possuem um risco intermediário e os tipos V e VI são os mais resistentes a radiação (Figura 1) (NATIONAL CÂNCER INSTITUTE, 2023).

---

<sup>1</sup> Desenvolvimento anormal, caracterizado pelo aumento patológico de qualquer estrutura corporal, falando especialmente de tecidos, órgãos, células. (DICIO, 2022)

Figura 1. Fototipos de Fitzpatrick

Tabela 1. Fototipos de Fitzpatrick		
Fototipos	Descrição	Sensibilidade ao sol
I – Branca	Pele muito branca, cabelo em geral ruivo. A pele queima facilmente e dificilmente bronzeia.	Muito sensível
II – Branca	Pele branca, cabelos loiros e olhos claros. A pele queima facilmente e bronzeia moderada e uniformemente.	Sensível
III – Morena Clara	Pele branca, cabelos castanho-escuros ou pretos. A pele queima e bronzeia moderada e uniformemente.	Normal
IV – Morena Moderada	Pele clara ou bege, incluindo pessoas orientais. A pele queima pouco, mas bronzeia fácil e moderadamente.	Normal
V – Morena Escura	Pele parda escura ou marrom médio (pessoas mulatas). Queima raramente, bronzeia muito e mancha com facilidade.	Pouco sensível
VI – Negra	Pele totalmente pigmentada (negra). Nunca queima, bronzeia muito e mancha com facilidade.	Resistente

Fonte: COSMETOGUIA, 2020

Os indivíduos de peles mais escuras a negras, podem ainda desenvolver melanoma cutâneo, entretanto este risco é muito baixo em superfícies pigmentadas da pele, sendo comumente registrados casos em que o câncer se localiza nas palmas das mãos, nas plantas dos pés, no leito ungueal ou em qualquer tecido onde há menos pigmentação (NATIONAL CÂNCER INSTITUTE, 2023).

#### 4.1.1.4 Histórico familiar

O melanoma familiar, ou melanoma hereditário, é o nome dado para quando a patologia ocorre devido ao histórico familiar de primeiro grau, como pais, irmãos e irmãs. Quando há um histórico familiar, maior o risco de desenvolvimento do MC. Segundo a American Câncer Society, cerca de 10% de todas as pessoas com melanoma têm histórico familiar da doença (AMERICAN CÂNCER SOCIETY, 2023 NATIONAL COMPREHENSIVE CÂNCER NETWORK, 2023).

O risco ocorre devido à um estilo de vida partilhado de exposição solar frequente, uma tendência a pele clara ou por certas mutações genéticas que ocorrem numa família (AMERICAN CÂNCER SOCIETY, 2023).

Entretanto, não necessariamente o histórico familiar deve ser de melanoma cutâneo, podendo também ser desenvolvida a patogenia, caso a família tenha histórico de câncer no pâncreas, rins, mama, astrocitoma (câncer cerebral ou da medula espinhal) ou mesotelioma (câncer do tecido que cobre os órgãos internos) (NATIONAL COMPREHENSIVE CÂNCER NETWORK, 2023).

#### *4.1.1.5 Sistema imune comprometido*

O sistema imunológico tem como papel combater e prevenir o câncer, entretanto, quando ele está comprometido (devido à certas doenças ou tratamentos médicos), a probabilidade de surgir a malignidade é maior, podendo surgir o melanoma cutâneo com maior facilidade (AMERICAN CÂNCER SOCIETY, 2023).

Sendo assim, pessoas que precisam tomar medicamentos imunossupressores para transplante de órgãos (para assim evitar à rejeição do mesmo), tendem a ter o risco aumentado de melanoma. Outro exemplo, seriam as pessoas com sistema imunológico enfraquecido pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que também correm um maior risco de desenvolver a doença. (NATIONAL COMPREHENSIVE CÂNCER NETWORK, 2023).

#### *4.1.1.6 Histórico prévio*

O histórico prévio de melanoma cutâneo faz com que exista um alto risco de recorrência da doença. Entretanto, pessoas que apresentam outro tipo de câncer na infância também tem chance de desenvolver melanoma cutâneo ao decorrer da vida (NATIONAL CÂNCER INSTITUTE, 2023; NATIONAL COMPREHENSIVE CÂNCER NETWORK, 2023).

Outro histórico pessoal, que também aumenta as chances de desenvolver o câncer, é o de xeroderma pigmentoso, doença hereditária rara, que afeta a capacidade das células da pele de realizar a reparação celular a danos no seu DNA (NATIONAL CÂNCER INSTITUTE, 2023).

#### 4.1.1.7 Envelhecimento

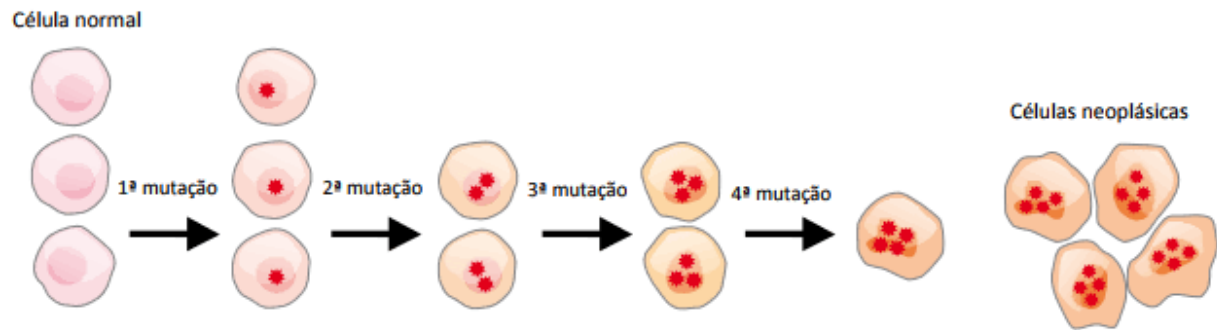
Quando o organismo envelhece, as funções de reparo aos danos do genoma são reduzidas drasticamente, tornando favorável o aparecimento de mutações genéticas prejudiciais ao corpo. Além disso, os idosos acumulam exposições prévias, à agentes carcinogênicos, que ao longo do tempo podem causar mutações no DNA. Estes dois fatores juntos, causam maior susceptibilidade ao desenvolvimento do câncer em pessoas mais velhas. (VIEIRA; SILVA, 2022)

Outro fenômeno que ocorre com o envelhecimento é a Imunosenesccência. Essa condição está relacionada à mudanças na resposta imune decorrido da idade. Tornando uma menor produção de anticorpos contra antígenos específico, o aumento de autoanticorpos, e a diminuição da proliferação de linfócito e a regressão do timo (diminuindo a produção de células T) o que aumenta o aparecimento de doenças infecciosas e o desenvolvimento do câncer. (ALVES; BUENO, 2019)

#### 4.2 Carcinogênese do melanoma cutâneo

A carcinogênese é um processo em que as funções normais das células são alteradas causando um crescimento celular anormal em um órgão ou tecido, criando assim, uma massa que ocupa um espaço anômalo, denominada tumor. Este é neoplásico, devido ao seu crescimento autônomo que, por vezes, excede para os tecidos normais (Figura 2) (VIEIRA, 2016).

Figura 2. Carcinogênese de uma célula



Legenda: Célula se torna neoplásica após acumular mutações ao longo do tempo. Fonte: INCA, 2019

Essas alterações ocorrem de maneira acumulativa. Isto significa que, ao indivíduo ser exposto repetidamente a agentes cancerígenos, podendo estes serem diferentes ou não, o genoma da célula poderá mutar, ativando os proto-oncogenes e os transformando em oncogenes, transformando as células normais em células mutadas. Este processo ocorre de forma lenta, podendo levar alguns anos até que uma célula cancerígena forme um tumor visível (INCA, 2019).

No caso do melanoma, as células melanocíticas, após acúmulo de eventos exógenos (exposição aos raios ultravioleta ou utilização de bronzamento artificial) e endógenos (mutações cromossômicas, ativação de proto-oncogenes ou susceptibilidade genética), se tornam cancerígenas (SCHADENDORF *et al.*, 2018; CONITEC, 2022).

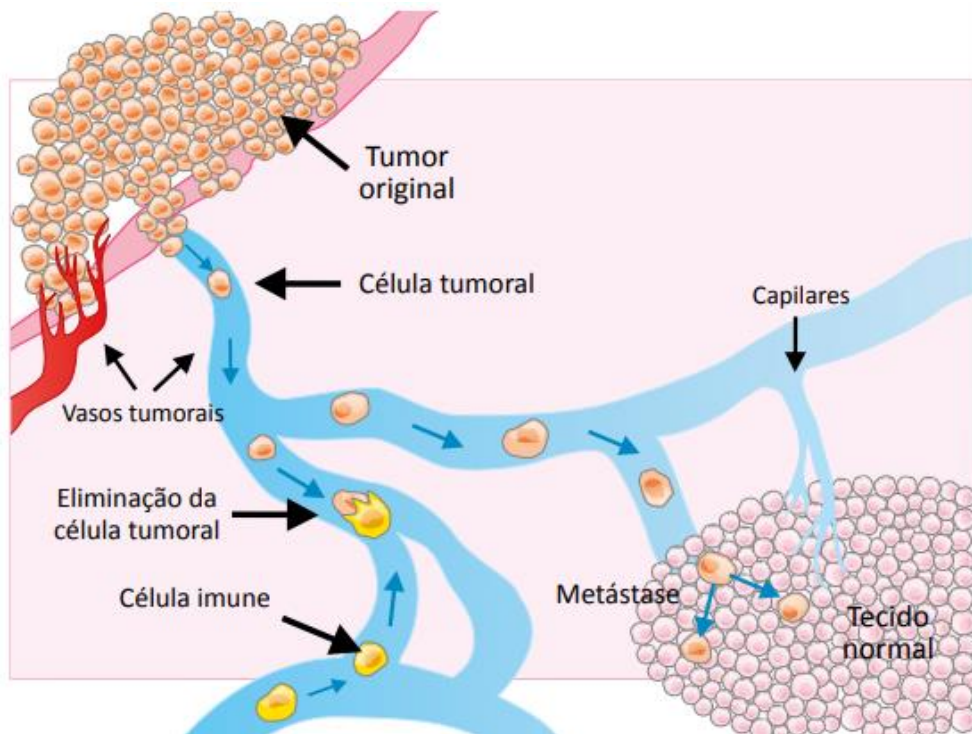
O melanoma apresenta vários tipos de mutações nos seus genes, sendo as mais frequentes nas vias de sinalização que regulam a proliferação celular (podendo ser nos genes: BRAF, NRAS E NF1); nos genes de crescimento celular; os genes responsáveis pelo metabolismo (PTEN e KIT); podendo ser os genes de resistência à apoptose (TP53), os de expectativa de vida replicativa (o TERT), de identidade celular (ARID2) e controle de ciclo celular (CDKN2A) (DAVIS; SHALIN; TACKETT, 2019).

Outra mutação, bastante cancerígena, mas rara, é a nas vias de reparo de excisão de nucleotídeos (NER). Essa mutação impede que ocorra reparo dos danos, causados pela radiação UV no DNA, acumulando mutações e aumentando as chances de desenvolvimento de doenças de pele (DAVIS; SHALIN; TACKETT, 2019).

Uma característica importante de alguns tumores é a sua capacidade de metástase, onde as células cancerígenas invadem outros tecidos, por meio da vascularização tumoral e criação de vasos

sanguíneos ou linfáticos, podendo se disseminar para outras partes do corpo, formando tumores, a partir de um já existente (Figura 3) (INCA, 2019).

Figura 3. Metástase tumoral



Legenda: O tumor cria vasos sanguíneos e linfáticos com o intuito de invadir tecidos vizinhos para sustentar as necessidades das células tumorais, formando tumores fora do tecido de origem. FONTE: INCA, 2019

A vascularização tumoral ocorre quando o tumor excede de dois a três milímetros, acontecendo, principalmente, pelo processo de angiogênese, onde há formação de vasos sanguíneos que sustentam as necessidades das células transformadas do melanoma (PEREIRA, 2021).

O melanoma cutâneo é um tumor altamente metastático, sendo esta, uma das razões da sua alta mortalidade. Acredita-se que no caso desta doença, a alta disseminação se dá devido a superexpressão de proteínas que favorecem a invasão tumoral e infiltração de tecidos não canceroso, como a Metaloproteinase de Matriz (MMPs), dos tipos MMP-9 e MMP-2, que podem

degradar componentes da matriz extracelular (LEONARDI *et al.*, 2018). Além disso, as células cancerígenas conseguem escapar da morte celular programada devido a capacidade de expressarem genes inibidores de apoptose que reduzem a expressão dos genes estimuladores de apoptose, aumentando o risco de desenvolvimento de metástase (PEREIRA, 2021).

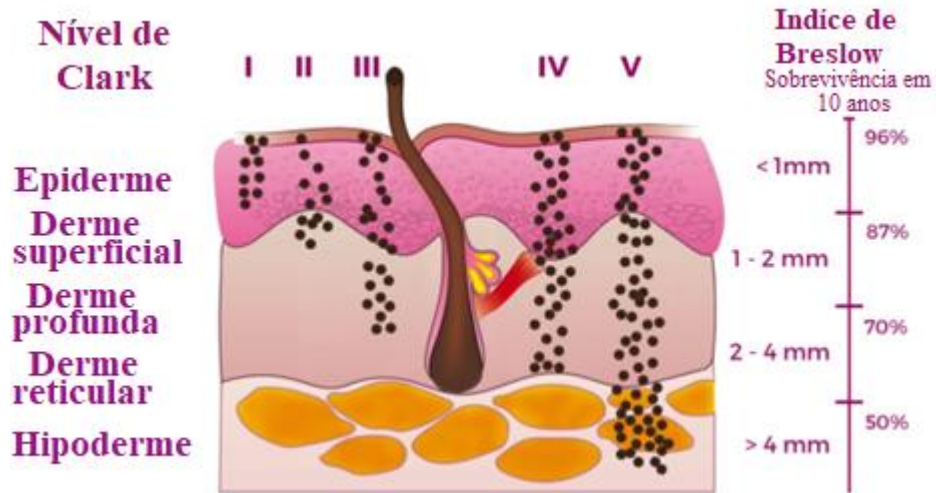
(DAVIS; SHALIN; TACKETT, 2019; PEREIRA, 2021).

#### 4.3 Progressão do Melanoma cutâneo

Inicialmente, um acúmulo de melanócitos dá origem a uma lesão, que não avança e que se localiza na derme. Após isso, ocorre um crescimento radial, onde o nevo benigno se torna uma lesão displásica, que avança como raios, formando um círculo imperfeito, que fica confinada a epiderme, sendo um crescimento microinvasivo na derme, que forma um nevo (uma pinta), com baixa probabilidade de metástase. Na fase final, o câncer adquire capacidade metastática, onde o crescimento da proliferação celular é vertical, levando o nome de fase de crescimento vertical, que invade a derme, chegando na camada de gordura, o que facilita a proliferação para outros locais do corpo (ANDRÉ, 2021; PEREIRA 2021).

Para simbolizar visualmente o avanço anatômico do MC no tecido da pele é utilizada a escala de Clark, a qual tem cinco níveis: o primeiro simboliza o melanoma *in situ*, onde as células permanecem na epiderme; o segundo, as células invadem a camada superficial da derme; no terceiro, as células neoplásicas invadem a camada profunda da derme; no quarto as células se espalham na camada profunda; no quinto, e último nível, o melanoma atinge a camada de gordura subcutânea, podendo se espalhar para outros tecidos. A escala de Clark é pouco utilizada para diagnóstico devido ao fato de não ser passível de reprodução, sendo mais utilizado o índice de profundidade de Breslow (Figura 4) (SKIN CÂNCER, 2023).

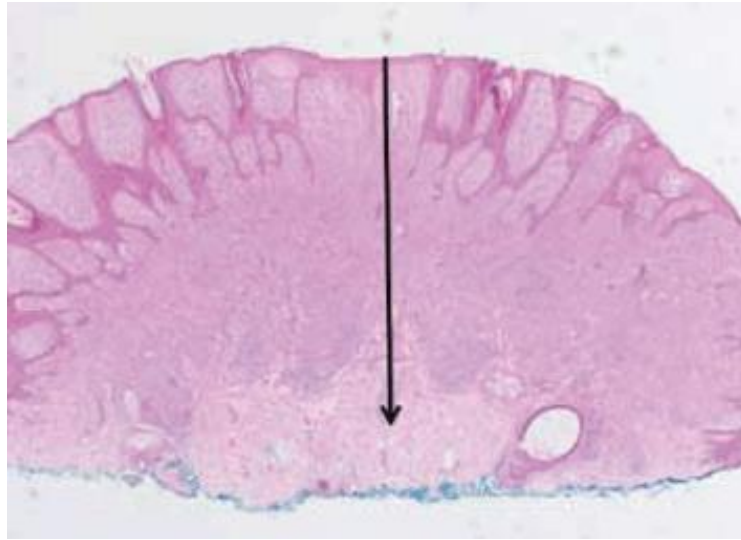
Figura 4. Nível de Clark comparado com Índice de Breslow



Legenda: Nível de Clark é uma medida de cunho visual, que tem como objetivo, visualizar a disseminação vertical do melanoma cutâneo, enquanto o índice de Breslow, mede em milímetros o avanço vertical do câncer, sendo possível determinar a sobrevivência do paciente, conforme a profundidade. fonte: adaptado de APAIM, 2023

No Índice de Breslow a profundidade é medida em milímetros, do topo até a porção mais profunda do melanoma, sendo uma medida vertical. Para realizar a mesma é utilizado um microscópio (Figura 5). Quanto mais profundo o melanoma, maior será seu índice, aumentando o risco de metástase tumoral e diminuindo a sobrevivência do paciente. O índice de Breslow é bastante utilizado para definir o prognóstico da doença (SKIN CÂNCER, 2023).

Figura 5. Medida de um tumor de melanoma cutâneo por meio do índice de Breslow



Legenda: Melanoma cutâneo primário localizado no braço de uma mulher de 25 anos. A seta demonstra o índice de Breslow, que mede desde a epiderme até a parte mais profunda microscópica do tumor, de forma vertical. Fonte: THOMPSON; SCOLYER; KEFFORD, 2012

Com o índice de Breslow é possível fazer o estadiamento do câncer, o qual utiliza o sistema TNM, feito pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), no qual cada letra da sigla representa um princípio (MELANOMA RESEARCH ALLIANCE, 2023):

- **Tamanho/ extensão do tumor (T):** representa a extensão do tumor original, quão profundo o mesmo se encontra na pele e se há ulceração na pele, sendo dividido em cinco partes:

- T0, melanoma *in situ*;
- T1,  $\leq 1,0$ mm;
- T2,  $>1,0-2,0$  mm;
- T3,  $>2,0-4,0$  mm;
- T4,  $>4,0$ mm.

- **Envolvimento dos linfonodos (N):** é observado se houve avanço do Melanoma Cutâneo para os gânglios linfáticos, que segundo o *Melanoma Research Alliance* (2023) se separa em três partes:

- N0, sem metástases regionais.

- N1, um nódulo envolvido por tumor ou metástases em trânsito<sup>2</sup>
- N2, dois ou três nódulos envolvidos no tumor ou metástases em trânsito, satélite<sup>3</sup> e/ou microssatélites<sup>4</sup> com um nódulo envolvido no tumor.
- N3, quatro ou mais nódulos envolvidos em tumor ou metástases em trânsito, satélite e/ou microssatélites com dois ou mais nódulos envolvidos em tumor, ou qualquer número de nódulos emaranhados sem ou com satélite em trânsito e/ou metástases de microssatélites.

- **Metástase tumoral (M):** Descreve a propagação do tumor para lugares distantes do local de origem. A qual se divide em dois estágios:

- M0, sem evidência de metástase à distância.
- M1, evidência de metástase à distância.

O TNM é um método considerado mais uniforme, que categoriza o avanço do melanoma, com características parecidas, conseguindo assim, oferecer opções de tratamento e resultados semelhantes (Figura 6) (MELANOMA RESEARCH ALLIANCE, 2023).

---

<sup>2</sup> Qualquer metástase cutânea ou subcutânea que esteja a mais de 2 cm da lesão primária, mas dentro da drenagem linfática regional. (BRASIL, 2022)

<sup>3</sup> Tumor metastático visível em até 2 cm do sítio do tumor primário. (BRASIL, 2022)

<sup>4</sup> Metástases microscópicas (cutâneas ou subcutâneas) descontínuas do tumor primário. (BRASIL, 2022)

Figura 6. Estágios do Melanoma Cutâneo

**Tabela. Estadiamento patológico do câncer segundo TNM**

<b>Estágio</b>	<b>Tumor (T)</b>	<b>Linfonodos (N)</b>	<b>Metástase (M)</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1a ou T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b ou T3a	N0	M0
IIB	T3b ou T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/b ou T2a	N1a ou N2a	M0
IIIB	T0 T1a/b ou T2a T2b ou T3a	N1b ou N1c N1b/c ou N2b N1a/b/c ou N2a/b	M0
IIIC	T0 T1a/b, T2a/b, ou T3a T3b ou T4a T4b	N2b/c ou N3b/c N2c ou N3a/b/c N ≥ N1 N1a/b/c ou N2a/b/c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

Legenda: n = número de linfonodos envolvidos no tumor regional; m = número de metástases em sítio distante; t = espessura do tumor primário. Fonte: MELANOMA RESEARCH ALLIANCE, 2023

#### 4.4 Tratamento do melanoma

O melanoma cutâneo apresenta uma alta taxa de sobrevida, quando identificado na fase inicial, entretanto, após a metástase tumoral, torna-se difícil a resposta ao tratamento, fazendo com que a sobrevida seja de 25% em cinco anos, tornando-se fundamental a identificação primária do tumor (EDDY; CHEN, 2020).

As principais opções de tratamento são: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. Para escolher o tratamento ideal, é necessário descobrir o estágio do MC, além de levar em conta a idade e a saúde do paciente (LOPES, 2018).

#### 4.5.1 Cirurgia

A cirurgia é a melhor opção de tratamento para o melanoma devido a sua capacidade de controlar a doença local e prevenir a propagação do câncer, se tornando um tratamento curável, quando o melanoma se encontra no estágio inicial (estágio 0) ou *in situ*. Durante ou antes da cirurgia, é realizada a biopsia de gânglios sentinelas, a fim de se verificar se as células cancerígenas do melanoma migraram para os linfonodos regionais. Caso apontem a presença das células cancerígenas, os gânglios linfáticos são removidos (linfadenectomia) (PEREIRA, 2021; EDDY; CHEN, 2020).

Para realizar a cirurgia, é necessário adotar uma margem adequada para a retirada do tumor, que garanta a eficácia terapêutica, utilizando assim, métodos para medir a espessura tumoral, como o Índice de Breslow (Figura 7) (LOPES, 2018).

Figura 7. Imagem que demonstra a relação entre o índice de breslow com a ressecção tumoral

<b>Espessura Tumoral (mm)</b>	<b>Margens (cm)</b>
<b>In situ</b>	0,5 – 1,0
<b>0 - 1</b>	1,0
<b>1 - 2</b>	1,0 – 2,0
<b>2 - 4</b>	2,0
<b>&gt; 4</b>	2,0 ou +

Fonte de LOPES, 2018

A cirurgia tem como vantagem retirar todas as células tumorais do local, o que aumenta as chances de cura e diminui a probabilidade de metástase, principalmente nos estágios iniciais, seja como monoterapia (terapia única) ou como terapia adjunta (em conjunto com outro tratamento). Entretanto, encontram-se algumas desvantagens na utilização da mesma, como: ser um

procedimento invasivo, suscetível a infecção, além de, em casos metastáticos não conseguir atuar, sendo praticamente impossível em casos em que o tumor se espalha para pulmão, cérebro ou fígado (LOPES, 2018).

#### *4.4.2 Radioterapia*

A radioterapia utiliza os raios de alta energia ou partículas, para destruir e inibir as células tumorais alvos e outras células saudáveis induzindo uma resposta imune antitumoral sistêmica contra lesões metastáticas (ONCOGUIA, 2015; EDDY; CHEN, 2020).

O melanoma é considerado um tumor resistente a radiação, fazendo com que a terapia seja usada principalmente como adjuvante, com intuito de impedir a propagação do câncer e de aliviar os sintomas da doença. Pode ser utilizada em pacientes que não podem realizar a cirurgia, na terapia paliativa em casos avançados e na aplicação local na linfadenectomia (ONCOGUIA, 2015; LOPES, 2018; EDDY; CHEN, 2020).

A radioterapia apresenta alguns efeitos colaterais, como: reações cutâneas, perda de cabelo (na região irradiada), fadiga e em casos em que a mesma é direcionada na área do abdômen e náuseas (ONCOGUIA, 2015; LOPES, 2018).

#### *4.4.3 Quimioterapia*

A quimioterapia é um tipo de tratamento no qual há a infusão de fármacos citotóxicos que destroem as células que se dividem rapidamente, matando assim, as células cancerígenas. Entretanto, também são tóxicos para outros tipos de células, como: as de defesa do organismo, as células do cabelo, unha e das mucosas, podendo ser administrada de forma venosa ou oral (ONCOGUIA, 2015).

Utilizada normalmente em estados avançados do melanoma cutâneo, contudo, não apresenta resultados favoráveis, sendo baixa a taxa de resposta e nenhum aumento na sobrevida livre de progressão (LOPES, 2018). Além disso, apresenta diversos efeitos colaterais, que dependem do medicamento, da dose administrada e do tempo de tratamento, sendo estes: perda de cabelo, inflamação da boca, perda de apetite, náuseas e vômitos, diarreia ou constipação, aumento de nível de infecção, hemorragia, hematomas e fadiga, sendo a maioria, de curto prazo, e tendendo a desaparecer após o término do tratamento (ONCOQUIA, 2015).

#### *4.4.4 Terapia Direcionada*

Terapia direcionada, também conhecida como terapia alvo, é um tratamento no qual utilizam-se fármacos ou substâncias capazes de bloquear o crescimento e disseminação das células cancerígenas. Para isto, ela atua em moléculas específicas, que são responsáveis pelo crescimento, progressão e disseminação do câncer (LOPES, 2018).

A terapia se diferencia da quimioterapia devido ao fato de a mesma agir em moléculas específicas associadas as células cancerígenas, conseguindo diferenciá-las das células normais do organismo. Para tal, são desenhadas para atuarem em seus alvos, enquanto os fármacos quimioterápicos são utilizados somente pela sua capacidade de matar células (citotóxicos) e bloqueando a proliferação tumoral (LOPES, 2018).

A terapia adjuvante pode ser administrada como monoterapia. Nela são utilizados agentes que atacam especificamente os fatores que causam a carcinogênese, para melhorar os resultados, reduzir a toxicidade e a suscetibilidade de afetar as células normais do organismo. Baseando-se no genótipo e estágio do melanoma, sendo uma terapia capaz de atuar no melanoma metastático (EDDY; CHEN, 2020).

Os efeitos colaterais consistem em: náuseas, vômitos, queda de cabelo (sendo estes menos intensos do que na quimioterapia convencional), erupções cutâneas, ressecamento de pele e fadiga. Em algumas pessoas, são relato, alterações na coagulação e cicatrização, além de insuficiência cardíaca (WECARE, 2018).

#### *4.4.5 Imunoterapia*

O conceito de imunovigilância, criado em 1950 por Macfarlane Burnet, diz que a função fisiológica do sistema imune é reconhecer e eliminar células transformadas, lidando também com tumores já formados no corpo. Entretanto, o câncer desenvolveu medidas para inibir a resposta imune, chamado de imunoevasão, que acabam tornando a mesma ineficaz (ABBAS, PILLAI, LICHTMAN, 2019).

O melanoma cutâneo, é um câncer altamente mutável, devido a essa característica, ele desenvolve rapidamente mecanismos de imunoevasão, como: níveis reduzidos de MHC de classe I (proteína utilizada para apresentação de antígenos) e níveis reduzidos de antígenos associados ao tumor; Secreção de moléculas imunoinibidoras e citocinas; Alta expressão de CTLA-4 e PD-L1/2

(proteínas que inibem a ativação das Células T); entre outros métodos de imunoevasão. (EDDY; CHEN, 2020)

A imunoterapia é uma terapia que busca estimular o sistema imunológico a responder contra as células cancerígenas, fazendo com que as reconheça e as destrua. (oncoguia). Para isto, ela utiliza medicamentos produzidos através de proteínas naturais, que aumentam as respostas antitumorais. Como os inibidores de check-point (principalmente os de PD-1 e de CTLA-4), Interleucina-2 (proteína que impulsiona a resposta imunológica), Vacina do Bacilo de Calmette-Guérin (BGS), Imiquimod (medicamento em creme, no qual estimula uma resposta local contra o melanoma). (ONCOQUIA, 2015)

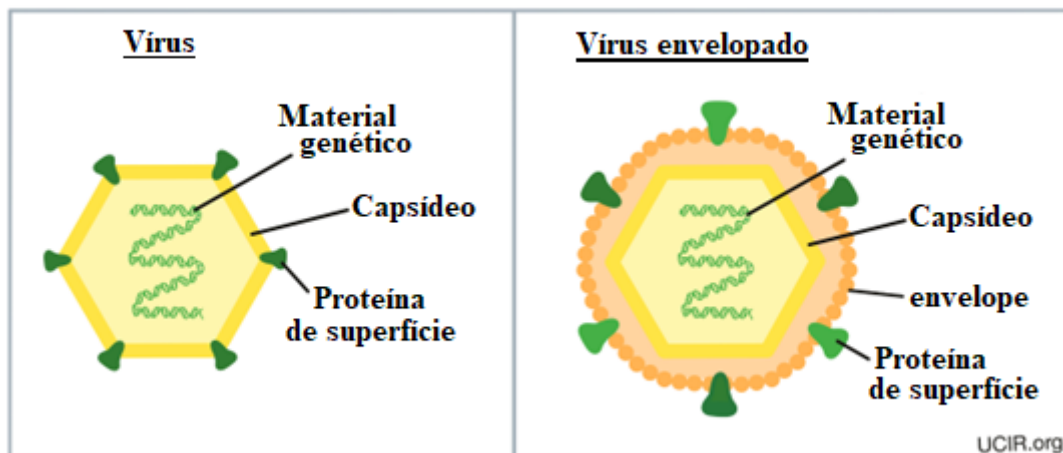
Uma imunoterapia que anda ganhando bastante destaque é a Viroterapia Oncolítica, a qual se baseia na premissa de injetar vírus para infectar e destruir as células cancerígenas, enquanto simultaneamente estimula uma resposta imune contra as células tumorais. (ONCOQUIA, 2015)

## 5. CAPÍTULO 2: DECIFRANDO A VIROTERAPIA ONCÓLITICA

### 5.1. Vírus

Em 2022 cerca de 11.273 espécies de vírus foram catalogados, os quais, mesmo sendo de famílias e subfamílias diferentes, compartilham a mesma estrutura básica: genoma viral (DNA ou RNA), capsídeo (formado de subunidades proteicas que protegem o material genético); proteínas da superfície do capsídeo ou espículas (feitas para se ligarem aos receptores das células do hospedeiro, capazes de ativar a resposta imune do mesmo) e, em alguns casos, envelope (bicamada lipídica formada quando o vírus é eliminado da célula por brotamento) (Figura 8) (KORSMAN, 2014; SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015; ICTV, 2022).

Figura 8. Tipos de vírus

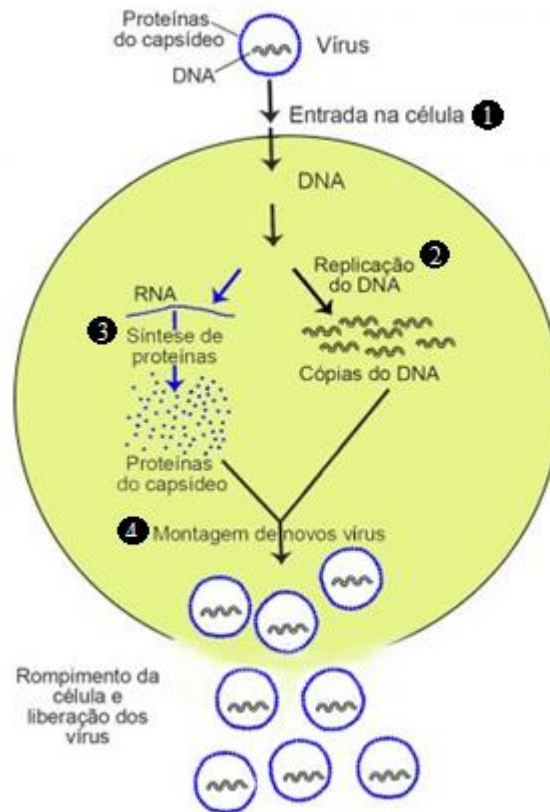


Legenda: Estrutura viral sem envelope e com envelope. Fonte: adaptado de UCIR, 2023

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, que não se replicam individualmente, necessitando de uma célula viva para realizar sua multiplicação e disseminação para outros hospedeiros. Para isso, o vírus realiza o ciclo lítico, onde ele infecta um hospedeiro e utiliza o maquinário celular para se replicar. A replicação viral consiste nas seguintes etapas: adsorção, onde ocorre a ligação das proteínas virais com os receptores celulares; penetração, onde o vírus é

internalizando para o interior da célula; desnudamento, etapa de liberação do genoma viral; replicação do DNA ou do RNA, onde também ocorre a tradução das proteínas estruturais e não estruturais; montagem dos novos vírions; e liberação das novas partículas virais infecciosas (Figura 9) (KORSMAN, 2014; SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Figura 9. Representação esquemática do ciclo de replicação viral



Legenda: (1) ocorre a etapa de adsorção, penetração e desnudamento, em que o vírus entra na célula do hospedeiro, na etapa (2-3) ocorre a replicação do DNA (ou RNA) e ocorre a síntese das proteínas estruturais (como o capsídeo) e não estruturais, na última etapa (4) ocorre a montagem dos novos vírus e o rompimento da célula. Fonte: NUEPE, 2023

## 5.2. Abordagem da viroterapia oncolítica

A viroterapia oncolítica é uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento do câncer, que se originou a partir da terapia gênica. No entanto, diferentemente da terapia gênica, na

qual o vírus é empregado apenas como um meio de transporte transgênico, a viroterapia oncolítica utiliza o vírus como produto, a fim de infectar seletivamente as células cancerígenas e induzir a lise celular<sup>5</sup> (FUKUHARA; INO; TODO, 2016).

A terapia oncolítica surgiu da necessidade de se desenvolverem abordagens terapêuticas mais específicas para as células cancerígenas, minimizando seus efeitos nas células saudáveis do organismo. Para alcançar esse objetivo, a terapia utiliza conceitos biológicos dos vírus, como o tropismo viral e sua capacidade de induzir a morte celular, que representam uma grande vantagem terapêutica (JAYAWADERNA, 2020). Além disso, ao administrar o vírus no hospedeiro, a terapia oncolítica desencadeia uma resposta antitumoral, graças à sua capacidade de estimular o sistema imunológico do paciente (MELCHER *et al*, 2021).

### 5.3. Princípios da viroterapia oncolítica

#### 5.3.2. *Tropismo Viral*

A especificidade entre a ligação do vírus com o receptor celular ocorre devido a ligação vírus-célula, na qual as proteínas virais presentes na superfície viral se ligam as moléculas receptoras presentes na membrana celular, conhecida como tropismo viral. Este garante que o vírus infecte células específicas, de forma que, muitas vezes, fique restrito a certos órgãos ou sistemas. Em alguns casos, a especificidade é tão alta que impede que o vírus cruze as barreiras interespecíficas. Para que o tropismo viral ocorra, as células do hospedeiro precisam ser suscetíveis, isto é, terem todos os receptores e coreceptores para a infecção, e permissíveis, tendo os mecanismos necessários para a replicação viral e montagem. A célula que é suscetível e permissível recebe o nome de célula competente (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

No caso da viroterapia oncolítica, o tropismo das células cancerígenas, ocorre devido a superexpressão de receptores virais, alta atividade metabólica, alta taxa de multiplicação celular, além de não expressarem Interferon do tipo 1<sup>6</sup>. Isto proporciona uma grande vantagem para

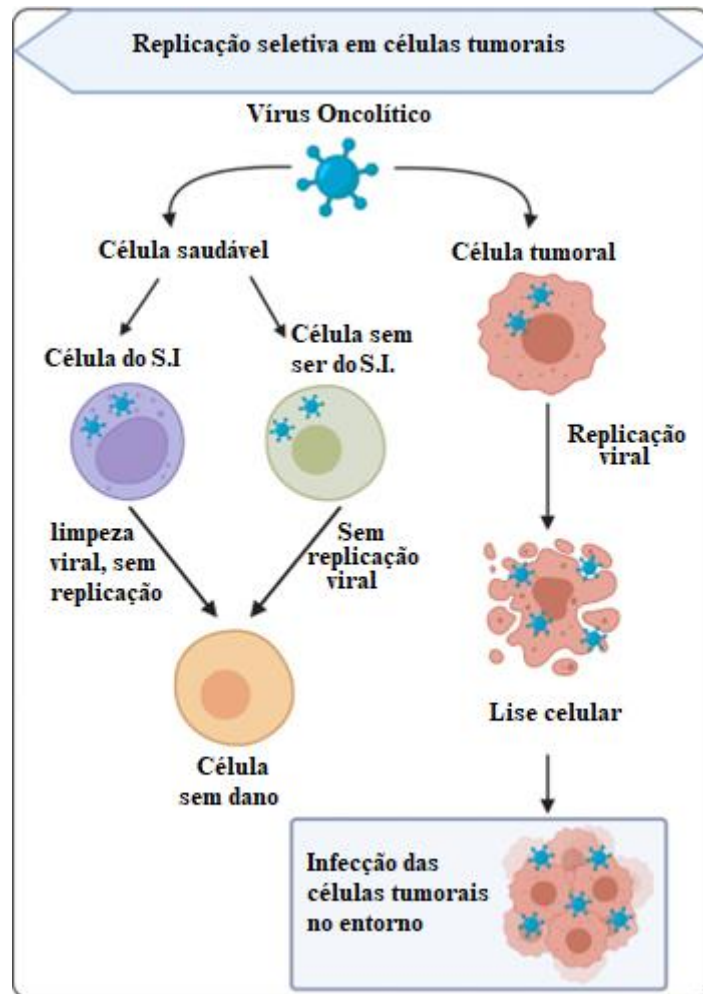
---

<sup>5</sup> Processo de ruptura da membrana plasmática da célula, a qual ocorre liberação do material intracelular para o exterior da célula (VARGAS, 2021)

<sup>6</sup> Citocina produzida em resposta à estimulação viral, com atividade antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora (DECS, 2016)

multiplicação viral fazendo com que alguns vírus naturalmente infectem células cancerígenas (Figura 10) (SOUZA, 2019).

Figura 10. Representação esquemática da seletividade tumoral dos vírus oncolíticos

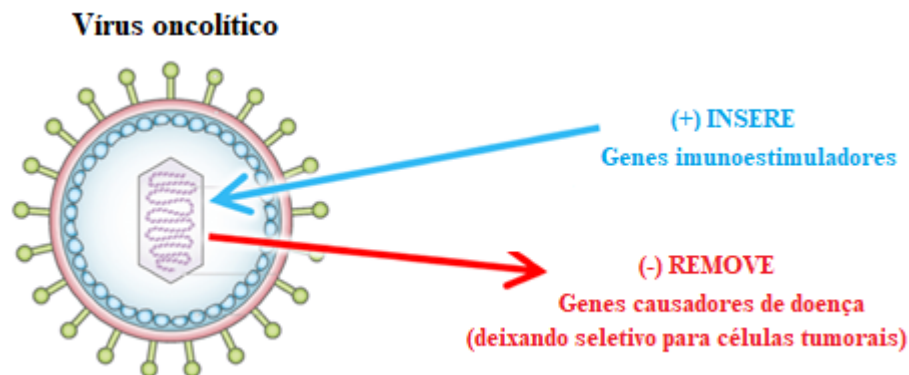


Legenda: Vírus oncolíticos só se replicam em células tumorais, caso infecte células normais do organismo, eles tendem a não se replicarem e se infectarem células do sistema imune (S.I.) são destruídos e removidos do organismo. Fonte: adaptado de RAHMAN; MCFADDEN, 2023

Caso o vírus não tenha tropismo por células tumorais, ele pode ser geneticamente modificado, tendo assim, genes específicos alterados, adicionados e/ou removidos que garantam a sua sobrevivência em células cancerígenas e não permitam a sua multiplicação em células

saudáveis, além de impedir que o vírus cause uma doença (Figura 11). Um exemplo de modificação genética, é a do *Vaccinia vírus*, onde a deleção do gene que codifica a timidina quinase, enzima necessária para a biossíntese da timidina, resulta na dependência do vírus na expressão celular da proteína, esta que é altamente expressa em células tumorais e pouco em células normais. Essa modificação aponta bons resultados em estudos que, somada com deleção do fator de crescimento, apresenta um aumento nos níveis de replicação viral em células tumorais (FARIA, 2010).

Figura 11. Vírus oncolítico geneticamente modificado



Legenda: No genoma viral pode ser inserido genes imunoestimuladores, como forma de auxiliar a estimulação do sistema imune, podendo também ser removido genes que causam doenças e outros genes que, quando removidos, ajudam a deixar o vírus com tropismo para células tumorais. Fonte: adaptado de BELL, [202-?]

Outras técnicas utilizadas para tornar um vírus mais específico para as células cancerígenas, seriam: a inserção de biomarcadores, que são proteínas superexpressadas utilizadas para identificar uma célula cancerígena, os quais especificam a ligação vírus-célula cancerígenas pela alta expressão de proteínas na membrana celular e a inserção de uma sequência de microRNAs (miRNAs) sintéticos no gene viral, que em contato com os microRNAs celulares, reprimem a replicação viral, garantindo que, a infecção viral seja restrita as células cancerígenas devido aos baixos níveis de microRNAs presentes nas células tumorais (GUAN *et al.*, 2016; SOUZA, 2019).

### 5.3.3 Mecanismos de ação dos vírus oncolíticos

A eficácia da viroterapia oncolítica ocorre a partir da combinação da lise das células cancerígenas após o egresso viral e da ativação indireta da resposta imune antitumoral. Essa relação ocorre principalmente devido a liberação de antígenos associados ao tumor e Padrões Moleculares Associados a Danos<sup>7</sup> (DAMPs, do inglês *Damage-associated molecular pattern*) e Padrões Moleculares Associados a Patógenos<sup>8</sup> (PAMPs, do inglês *Pathogen-associated molecular pattern*), que estimulam uma resposta imune inata e adaptativa fazendo que o corpo responda a tumores que não foram expostos ao vírus (KAUFMAN; KOHLHAPP; ZLOZA, 2015).

Após a infecção viral, as células cancerígenas tendem a diminuir o seu metabolismo para induzir a apoptose, como mecanismo de defesa. Entretanto, ao utilizar o maquinário celular, os vírus impedem que as células entrem em estado de apoptose, permitindo que ela só morra após a utilização dos componentes celulares para a replicação viral. Após a replicação e a consequente morte celular, ocorre a liberação das partículas virais completas, que infectam células cancerígenas adjacentes amplificando a morte celular (SANTOS, 2020).

De acordo com Rocha e colaboradores (2020) e Kaufman, Kohlhapp e Zloza (2015), os mecanismos biológicos usados pelos vírus para matar as células tumorais dependem de vários fatores, incluindo: o tipo de vírus, a célula alvo, dose viral, tropismo viral e susceptibilidade das células cancerígenas a diferentes formas de morte. Entretanto, uma coisa em comum, entre todas as mortes, são as mesmas, serem imunogênicas, isto é, serem mortes que induzem a resposta imune, podendo ser: apoptose<sup>9</sup>, necroptose<sup>10</sup>, piroptose<sup>11</sup> e autofagia<sup>12</sup>.

A resposta imune ocorre devido a liberação de antígenos associados ao tumor e ao vírus, além de DAMPs e PAMPs, como sinais de perigo ao organismo. Essa liberação ativa as células dendríticas, um tipo de célula apresentadora de antígenos, que englobam os antígenos e apresentam para as células do sistema imune, como os linfócitos T (CD8+ citotóxicos e CD4+ auxiliares) e para as células NK (*natural killer*). A primeira, principalmente as CD8+, induzem uma resposta imune contra as células tumorais. Esta resposta tem como capacidade combater tanto células não

---

<sup>7</sup> Molécula associadas a células que estão danificadas e morrendo, capazes de ativar o sistema imunológico, podendo ser também relacionado à infecção viral (ABBAS, 2019).

<sup>8</sup> Moléculas produzidas por agentes infecciosos capazes de ativar a resposta imunológica (ABBAS, 2019).

<sup>9</sup> Morte celular programada associada a células defeituosa (DECS 2020).

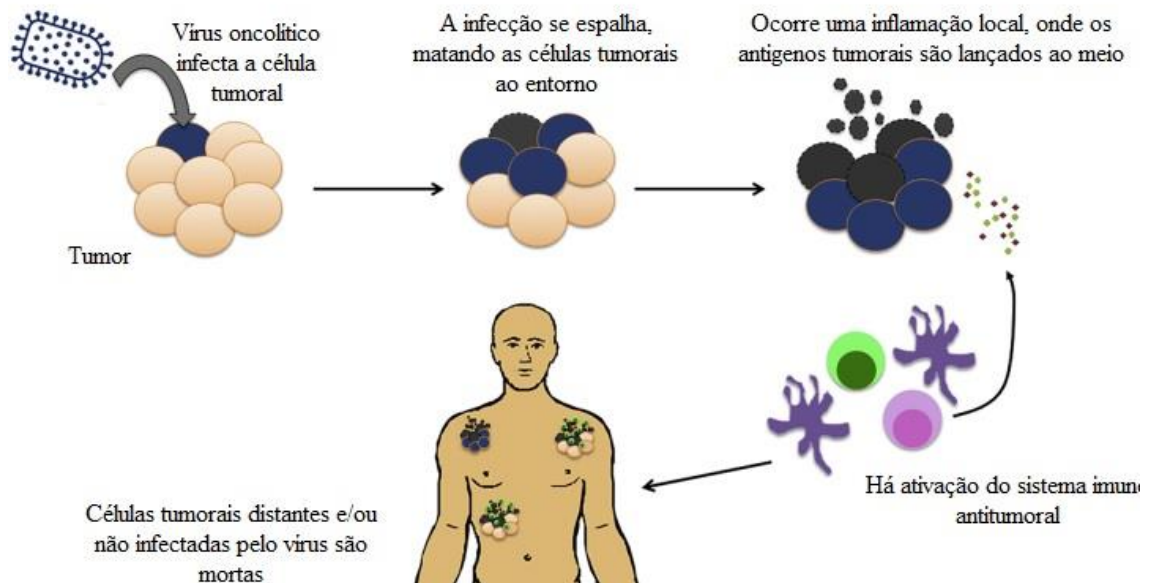
<sup>10</sup> Morte celular regulada associada a perturbação na homeostase intra e extracelular (DECS, 2019).

<sup>11</sup> Tipo de morte celular programada associada com infecção por patógenos intracelulares (DECS, 2016).

<sup>12</sup> Tipo de morte celular onde há segregação e degradação dos constituintes citoplasmáticos por meio do engolfamento (DECS 2019).

infectadas pelos vírus oncolíticos, como células tumorais em estado primário ou em estado de metástase, sendo estas distantes do local de administração do vírus (SANTOS, 2020) (Figura 12).

Figura 12. Representação esquemática da resposta imunológica da terapia oncolítica



Legenda: O vírus oncolítico infecta a célula tumoral, a matando e se espalhando para as células cancerígenas ao entorno, causando uma inflamação local, em que os antígenos tumorais são lançados ao meio, ocorrendo a ativação do sistema imune antitumoral, que, por meio das células apresentadoras de antígenos que apresentam para os linfócitos T, células tumorais distantes, que não foram infectadas pelo vírus, são mortas. Fonte: adaptado de RUSSELL; PENG, 2017

A apresentação dos antígenos ao sistema imune pode induzir uma memória imunológica, devido a formação de células T de memória, fazendo com que, em um cenário de recorrência tumoral, ocorra uma resposta mais eficaz e rápida do corpo. As células NK, por sua vez, são responsáveis por reconhecer e destruir as células cancerígenas, ativando a resposta imune durante o processo. A infecção viral provoca uma inflamação localizada, que estimula o sistema imunológico, evadindo a supressão imune do tumor e gerando uma resposta antitumoral (SANTOS, 2020).

Mesmo a ativação tendo um grande papel na eficácia terapêutica da viroterapia oncolítica, ela também pode ser uma barreira. Isto ocorre devido ao fato de o vírus poder ser reconhecido pelo corpo e estimular uma resposta imune contra o mesmo, antes que ele possa infectar as células

cancerígenase alcançar a eficácia terapêutica. Além do fato que, após um tempo de administração da terapia, o corpo desenvolve uma resposta adaptativa contra o vírus, diminuindo sua eficácia a cada administração (SANTOS, 2020).

Outra capacidade dos vírus oncolíticos é a de inibir os vasos sanguíneos tumorais, destruindo a rede vascular por meio da infecção das células cancerígenas endoteliais, a qual geralmente ocorre após a administração de altas doses da terapia ou de vírus que atingem seletivamente a rede neovascular (podendo ser modificados ou não). Um exemplo de vírus oncolítico seria o vírus da estomatite vesicular (VSV) que infecta células endoteliais do microambiente tumoral causando trombose nos vasos tumorais (ROCHA *et al*, 2020).

#### *5.3.4 Formas de administração dos vírus oncolíticos*

A terapia oncolítica pode ser administrada de duas formas: direta (infusão intratumoral) ou sistêmica (infusão intravenosa), onde a infusão intratumoral, é a mais recomendada, devido à menor probabilidade de destruição viral pelo sistema imune. Entretanto, apresenta algumas desvantagens, como o fato do microambiente tumoral, que é denso, possuir matriz extracelular e pouca vascularização, sendo bastante hostil, diminuindo assim, a eficácia terapêutica, além de só poder atingir tumores que são fisicamente acessíveis (RUSSELL; PENG; BELL, 2012; SOUZA, 2019).

Na administração sistêmica é possível tratar tumores metastáticos e tumores que não são fisicamente acessíveis, sendo o tratamento desejável para a terapia oncolítica. Entretanto, uma das grandes desvantagens da infusão venosa é o sequestro e a eliminação da circulação do vírus pelo sistema fagocitário mononuclear, encontrado no fígado e no baço, e a neutralização das partículas virais que pode ocorrer pelos anticorpos neutralizantes, sistema de complemento ou pelas próprias células sanguíneas (Tabela 1) (FOUNTZILAS; PATEL; MAHALINGAM, 2017; SOUZA 2019).

Tabela 1. Tipos de administração e suas vantagens e desvantagens

Administração	Intratumoral	Sistêmica
Vantagens	Menor probabilidade de destruição viral pelo sistema imune	Trata tumores metastáticos e tumores que não são fisicamente acessíveis
Desvantagens	Microambiente tumoral hostil, diminui a eficácia terapêutica	Sequestro e a eliminação da circulação do vírus pelo sistema fagocitário mononuclear
	Só poder atingir tumores que são fisicamente acessíveis	Neutralização das partículas virais pelo sistema de complemento ou pelas próprias células sanguíneas

Fonte: FOUNTZILAS; PATEL; MAHALINGAM, 2017; RUSSELL; PENG; BELL, 2012; SOUZA, 2019

Essa neutralização pode ser devido à exposição prévia ao vírus, fazendo com que existam anticorpos de memória para o mesmo, como, por exemplo, no caso do *Reovírus*, um vírus utilizado na viroterapia oncolítica que quase 90% dos humanos possuem anticorpos neutralizantes contra. Mesmo que os vírus consigam chegar ao microambiente tumoral, eles podem enfrentar um infiltrado de linfócitos que liberariam mediadores inflamatórios e citocinas limitando a propagação viral (FOUNTZILAS; PATEL; MAHALINGAM, 2017; SOUZA, 2019).

Para conter a resposta imune antiviral, estão sendo investigadas várias estratégias como, por exemplo, a utilização de sorotipos virais alternativos, que conseguem aumentar a potência oncolítica, evitar a resposta imune antiviral e maximizar as respostas antitumorais, e a utilização da técnica PEGuilação<sup>13</sup> em revestimento viral e de polímeros virais para evitar a ligação dos anticorpos neutralizantes, aumentando assim o tempo de circulação. Outra estratégia estudada seria o pré-tratamento com um fármaco imunossupressor, como a ciclofosfamida, que aumentaria a

<sup>13</sup> Processo químico no qual uma molécula de polietilenoglicol (PEG) se liga, numa ligação covalente a uma molécula biológica. (ZIEGLER, 2018)

eficácia oncolítica e o tempo de ação do vírus (KAUFMAN; KOHLHAPP; ZLOZA, 2015; ROCHA *et al*, 2020).

Atualmente, as vacinas aprovadas para o tratamento do melanoma cutâneo são de infusão intratumoral, devido a facilidade de aplicação e os menores riscos de eliminação pelo organismo do paciente (MUTHUKUTTY; YOO, 2023).

## 6. CAPÍTULO 3: VIROTERAPIA ONCOLÍTICA E O MELANOMA CUTÂNEO

### 6.1. Viroterapia oncolítica para o tratamento do melanoma cutâneo

Há somente duas terapias a base de vírus que tiveram o aval para o tratamento de MC. São elas: a Rigvir e o Talimogene laherparepvec (T-VEC) (MUTHUKUTTY; YOO, 2023).

O Rigvir é um vírus, não modificado geneticamente, da família *Picornaviridae* e do gênero *Enterovirus* aprovado na Letônia, em 2004, é utilizado para tratamento local de metástase cutâneas e subcutâneas e prevenção de regressão do câncer pós-ressecção tumoral radical. Segundo Ferruci e colaboradores (2021): “o Rigvir é um tratamento que por mais que tenha recebido aprovação regulatória para sua comercialização, tem poucos estudos que descrevem as propriedades biológicas e eficácias no tratamento” (ALBERTS *et al.*, 2018; FERRUCCI *et al.*, 2021).

Atualmente está sendo planejado a realização de estudos mais modernos, para confirmar a eficácia e segurança da terapia, devido aos estudos pré-registros serem datados de 1968 a 1991, além de estudos para testagem de eficácia e segurança do Rigvir combinado com outras terapias, como os inibidores de *checkpoints* (ALBERTS *et al.*, 2018)

O T-VEC é um vírus herpes simples 1 (HSV-1) atenuado, com deleção do gene ICP34.5, que garante a infecção em células tumorais e a segurança contra a neurovirulência natural do vírus. A deleção do gene ICP47 também aumenta a apresentação de antígenos tumorais, estimulando uma melhor resposta imune e garante uma maior infecção de células tumorais. No genoma viral, há inserção de duas cópias do gene GM-CSF humano, que promovem um aumento de células apresentadoras de antígenos, melhorando a resposta do sistema imune (MUTHUKUTTY; YOO, 2023; ZHANG *et al* 2023). Foi aprovado em 2015, pela FDA, e 2016, pela EMA, para melanoma irressecável recorrente pós-cirurgia. Segundo Ferruci e colaboradores (2021), os estudos pré-clínicos e clínicos demonstram uma alta eficácia e segurança do HSV-1 como vírus oncolítico para tratar o câncer.

Segundo Ferruci e colaboradores (2021), o T-VEC é utilizado para melhorar as respostas antitumorais locais e sistêmicas, sendo estudado como monoterapia e em combinação com drogas, principalmente com outras imunoterapias.

Para monoterapia existem dois estudos de extrema importância. O primeiro foi um ensaio clínico de fase II, em 2009, com 50 pacientes com melanomas irressecáveis em estágio IIIC. No

mesmo foi destacado um índice alto de regressão tumoral nas lesões injetadas e as distantes, sendo que 92% não tiveram regressão em quase três anos. Neste estudo, observou-se também uma boa margem de resposta completa global, sendo a taxa de resposta completa de 16% e a taxa de resposta parcial ao tratamento de 10% (LIN; SHEIN; LIANG, 2023).

O segundo estudo foi o realizado pela OPTIM, a qual em 2015, revelou dados importantes do estudo de fase III, que fizeram com que o T-VEC fosse aprovado pelo FDA, em 2019. Os resultados foram divulgados e neles foram comparadas a ação do T-VEC e do GM-CSF em um grupo de 436 participantes com melanoma localmente avançado ou metastático, distribuídos de forma aleatória (LIN; SHEN; LIANG; 2023).

O T-VEC demonstrou superioridade nos resultados, tendo 50 pacientes que apresentaram uma resposta completa a terapia, e deles estima-se que 88,5% não terão regressão do câncer em 5 anos. Além disto, o T-VEC se destacou pelos seus maiores índices de sobrevida global, taxa de resposta duradoura e taxa de resposta objetiva, quando comparada com o tratamento por GM-CSF. Além disso, apresentou um perfil de toxicidade aceitável, apresentando como efeitos adversos: sintomas de gripe, como fadiga, calafrios e pirexia, não havendo morte relacionada ao tratamento. (FERRUCCI *et al.*, 2021; LIN; SHEIN; LIANG, 2023).

Além desses dois, outros ensaios clínicos de monoterapia para T-VEC mostraram resultados promissores em termos de eficácia e segurança, com baixa toxicidade e efeitos colaterais leves, como febre e calafrios (LIN, SHEIN, LIANG; 2023).

Por conta das evidências de resposta imune local e sistêmica induzida pelo T-VEC, acredita-se que a combinação do mesmo com os Inibidores de checkpoint ou com terapias direcionada teria uma eficiência sinérgica, sendo assim, desenvolvido diversos estudos para combater as células cancerígenas do MC (FERRUCCI *et al.*, 2021).

A resposta positiva para a terapia se dá principalmente pelo melanoma cutâneo ser um tipo de câncer considerado altamente imunogênico e mais sensível a imunoterapia. Entretanto, por mais que apresente resultados favoráveis nos testes, a Viroterapia oncolítica pelo T-VEC ainda não foi aprovada para monoterapia, contudo, segundo Zhang e coladores (2023) a mesma pode estar a caminho da aprovação pela FDA (LIN, SHEIN, LIANG; 2023).

O ponto mais explorado da viroterapia é a capacidade de elevar o estado inflamatório do microambiente tumoral, que promove a ativação do sistema imune e a chegada de células T.

Portanto, alguns estudos buscam explorar a eficácia da combinação do T-VEC com os inibidores de *checkpoint* de CTLA-4 e PD-1 (proteínas altamente expressas em células cancerígenas do tipo melanoma que inibe a resposta das células T), os quais evitam que as células do sistema imunológico sejam inibidas, fazendo com que haja uma maior resposta imune (ZHANG *et al* 2023).

Um ensaio clínico realizado em 198 participantes, distribuídas de forma aleatória, comparou a utilização do T-VEC combinado com ipilimumab (anticorpo anti-CTLA-4) (número de participantes = 98), com a monoterapia de ipilimumab (número de participantes = 100), em melanoma irreseccáveis em estágio IIIB a IV (CHESNEY *et al.*, 2018). Cerca de 38 pacientes tiveram uma resposta objetiva, enquanto somente 18 pacientes da monoterapia tiveram esse resultado. Além disso, 52% dos pacientes tratados com a combinação tiveram redução dos tumores distantes em comparação com somente os 23% que utilizaram a monoterapia, demonstrando superioridade do tratamento combinado com a monoterapia. Os efeitos colaterais relatados foram fadiga, calafrios e diarreia (CHESNEY *et al.*, 2018).

Outro estudo, também realizado com a combinação de T-VEC com os inibidores de *checkpoint*, que vem demonstrando bastante relevância foi o ensaio MASTERKEY-265. Este é um estudo de fase III, que avaliou a administração do anticorpo antiPD1, chamado de pembrolizumabe (proteína superexpressa por células cancerígenas do melanoma para evitar a resposta imunológica), com o T-VEC, em 21 pacientes, não tratados previamente, com melanoma em estágio IIIB a IV (FERRUCCI *et al.*, 2021). Esse estudo demonstrou uma alta efetividade da combinação das duas terapias, tendo uma taxa de resposta objetiva de 62%, com a taxa de resposta completa de 33% (FERRUCCI *et al.*, 2021).

Esses estudos comprovam que a combinação do T-VEC com os inibidores de *checkpoints* é eficaz e positiva, pois há uma maior resposta imunológica, devido a característica inflamatória do T-VEC, que estimula a produção de células T, e junto com a capacidade dos inibidores de *checkpoints* de evitar que as células do sistema imune sejam inibidas pelas proteínas PD-1 e CTLA-4 produzida pelas células cancerígenas (CHESNEY *et al.*, 2018; FERRUCCI *et al.*, 2021; ZHANG *et al* 2023).



## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melanoma é um câncer raro, o qual tem como terapia ideal a ressecção tumoral nas fases iniciais da doença, se tornando extremamente complexo de se tratar quando diagnosticado tardiamente, tendo a sobrevida diminuída nesses casos. Com a viroterapia, e outras técnicas imunoterapêuticas, foi possível ter uma perspectiva melhor para os casos tardiamente diagnosticados.

A viroterapia oncolítica, quando aplicada no tratamento do melanoma cutâneo, apresentou resultados bastante favoráveis. Isto, possivelmente, pela maior facilidade de aplicar a terapia evitando o sistema imunológico, o que diminuiu os riscos de inativação pelo mesmo.

Com a aprovação do T-VEC, estudos tentando provar a eficácia como monoterapia ganharam luz. Eles apresentam uma grande segurança a toxicidade e resultados eficazes, sendo possível que nos próximos anos a terapia ganhe aprovação para seu uso único.

Como terapia adjuvante, os resultados foram bastante favoráveis, principalmente quando combinada com inibidores de *checkpoint*, havendo um grande apoio científico para a sua utilização em conjunto. Com isso, conclui-se que a viroterapia oncolítica é uma terapia capaz de tratar o melanoma cutâneo de forma eficaz e segura.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; PILLAI, S.; LICHTMAN, NA. H. **Imunologia celular e molecular**. 9 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019, 565 p.

ALBERTS, Pēteris *et al.* The advent of oncolytic virotherapy in oncology: the rigvir® story. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 837, p. 117-126, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.08.042>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299918305053?via%3Dihub#section-cited-by>. Acesso em: 15 jan. 2024.

ALVES, Amanda Soares; BUENO, Valquiria. Immunosenescence: participation of T lymphocytes and myeloid-derived suppressor cells in aging-related immune response changes. **einstein** (São Paulo), v. 17, n. 2, p. eRB4733, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/CPdrH9Q5YvyWqfbZd47LtxF/?lang=pt#ModalHowcite>. Acesso em: 28 jan. 2024

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What Is Melanoma Skin Câncer?** Disponível em: <https://www.câncer.org/câncer/types/melanoma-skin-câncer/about/what-is-melanoma.html>. Acesso em: 13 set. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY (Estados Unidos). **Melanoma Skin Câncer Causes, Risk Factors, and Prevention**. Disponível em: <https://www.câncer.org/câncer/types/melanoma-skin-câncer/causes-risks-prevention.html>. Acesso em: 18 out. 2023.

AMORIM, A. R. **Genética do câncer**. 2002. 36 f. TCC (Doutorado) - Curso de Ciências Biológicas, Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2002. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/123456789/2497>. Acesso em: 07 set. 2022

ASSOCIAZIONE PAZIENTI ITALIA MELANOMA (APAIM). **GLI STADI DEL MELANOMA**. Disponível em: <https://apaim.it/melanoma/gli-stadi-del-melanoma/>. Acesso em: 08 nov. 2023.

APOPTOSE. *In*: DESC, **Descritores em ciência da Saúde (DeCS)**. São Paulo (SP): BIREME / OPAS / OMS 2020. Disponível em: [https://decs.bvsalud.org/th/resource/?id=30827&filter=ths\\_termall&q=apoptose](https://decs.bvsalud.org/th/resource/?id=30827&filter=ths_termall&q=apoptose). Acesso em: 21 nov. 2023.

PIROPTSE. *In*: DESC, **Descritores em ciência da Saúde (DeCS)**. São Paulo (SP): BIREME / OPAS / OMS 2019. Disponível em: [https://decs.bvsalud.org/th/resource/?id=1351&filter=ths\\_termall&q=Autofagia](https://decs.bvsalud.org/th/resource/?id=1351&filter=ths_termall&q=Autofagia). Acesso em: 21 nov. 2023.

BELL, J. C. **How Oncolytic Virus Therapy is Changing Câncer Treatment**. [202-?]. Disponível em: <https://www.câncerresearch.org/treatment-types/oncolytic-virus-therapy>. Acesso em: 21 nov. 2023.

BRAY, F. *et al.* Global câncer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 câncers in 185 countries. **American Câncer Society**, Atlanta, USA, v. 68, n. 6, p. 394-424, November-December 2018. Bimestral. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21492>. Acesso em: 08 set. 2022.

BRASIL. Maria Inez Pordeus Gadelha. Secretária de Atenção Especializada À Saúde. **DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS MELANOMA CUTÂNEO**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutaneo-2.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2023.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas: melanoma**. Melanoma. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>. Acesso em: 06 ago. 2023

CHIOCCA, A. E.; RABKIN, S. D. Oncolytic Viruses and Their Application to Câncer Immunotherapy. **American Association For Câncer Research**. [S.L], p. 295-300. 03 abr. 2014. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article/2/4/295/467170/Oncolytic-Viruses-and-Their-Application-to-Cancer>. Acesso em: 02 set. 2022.

CHESNEY, J. *et al.* Randomized, Open-Label Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Patients With Advanced, Unresectable Melanoma. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 36, n. 17, p. 1658-1667, 10 jun. 2018. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.73.7379>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6075852/>. Acesso em: 21 nov. 2023.

COSMETOGUIA. **Régua de Pele**: linha de maquiagem para a mulher brasileira. Linha de Maquiagem para a Mulher Brasileira. 2020. Disponível em: <https://cosmetoguia.com.br/article/read/area/IND/id/250/>. Acesso em: 18 out. 2023.

CRUZ, D. L. V. **ESTUDO SOBRE CÂNCERES**. [S. L.]: Omnis Scientia, 2021. Disponível em: <https://editoraomnisscientia.com.br/catalogos/ciencias-da-saude/estudo-sobre-os-canceres/>. Acesso em: 06 ago. 2023.

DAVIS, L. E.; SHALIN, S. C.; TACKETT, A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. **Câncer Biology & Therapy**, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 1366-1379, 1 ago. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6804807/>. Acesso em: 04 set. 2023.

Diplasia. *In*: **DICIO, Dicionário Online de Português**. Porto: 7Graus, 2023. Disponível em: <https://www.dicio.com.br/diplasia/>. Acesso em: 21/11/2023.

EDDY, K.; CHEN, S. Overcoming Immune Evasion in Melanoma. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 23, p. 8984-9031, 26 nov. 2020. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijms21238984>. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7730443/>. Acesso em: 18 set. 2023.

FARIA, D. B. de. **Utilização de Poxvírus Oncolíticos como ferramenta terapêutica contra o Câncer**. 2010. 34 f. Monografia (Especialização) - Curso de Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011. Disponível em:  
<http://hdl.handle.net/1843/BUOS-99VJ2Y>. Acesso em: 14 abr. 2023.

FERRUCCI, Pier Francesco *et al.* Talimogene Laherparepvec (T-VEC): an intralesional cancer immunotherapy for advanced melanoma. **Cancers**, (S.I.), v. 13, n. 6, p. 1383, mar. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/6/1383>. Acesso em: 20 nov. 2023.

FERGUSON, M. S.; LEMOINE, N. R.; WANG, Y. Systemic Delivery of Oncolytic Viruses: hopes and hurdles. **Advances In Virology**, [S.L.], v. 2012, p. 1-14, 31 jan. 2012. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/805629>. Disponível em:  
<https://www.hindawi.com/journals/av/2012/805629/>. Acesso em: 04 set. 2022.

FOUNTZILAS, C.; PATEL, S.; MAHALINGAM, D. Review: Oncolytic virotherapy, updates and future directions. **Oncotarget**, v. 8, n. 60, 31 maio 2017. Acesso em: 20 abr. 2023.  
 FONTAINE, L. S.; BRANDÃO, . B. J. F. . DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DE MELANOMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. **BWS Journal** , [S. I.], v. 5, p. 1–10, 2022. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/160>. Acesso em: 22 out. 2023.

FUKUHARA, H.; INO, Y.; TODO, T. Oncolytic virus therapy: a new era of câncer treatment at dawn. **Câncer Science**, [S.L.], v. 107, n. 10, p. 1373-1379, 9 set. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cas.13027>. Disponível em:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cas.13027>. Acesso em: 14 abr. 2023.

GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA (Brasil). **O melanoma**. 2021. Disponível em:  
<https://gbm.org.br/o-melanoma/#:~:text=H%C3%A1%20quatro%20tipos%20principais%20de,lentigo%20maligno%20e%20acral%20lentiginoso..> Acesso em: 8 nov. 2023.

GUAN, M.; MA, Y.; SHAH, S. R.; ROMANO, G.. Thyroid malignancy neoplasm-associated biomarkers as targets for oncolytic virotherapy. **Oncolytic Virotherapy**, [S.L.], v. 5, p. 35-43, jun. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ov.s99856>. Disponível em:  
<https://www.dovepress.com/thyroid-malignancy-neoplasm-associated-biomarkers-as-targets-for-oncol-peer-reviewed-fulltext-article-OV>. Acesso em: 14 abr. 2023.

IARC. Agency for Research on Câncer. **Melanoma Awareness Month 2022**. 2022. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/news-events/melanoma-awareness-month-2022/>

ICTV. International Committee On Taxonomy Of Viruses. **Taxonomy Browser**. 2022. Disponível em: <https://ictv.global/taxonomy>. Acesso em: 17 out. 2023.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Educação. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. 5. ed. Rio de Janeiro: Inca, 2019.

INTERFERON BETA. *In*: DESC, **Descritores em ciência da Saúde (DeCS)**. São Paulo (SP): BIREME / OPAS / OMS 2016. Disponível em: [https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=30032&filter=ths\\_termall&q=Interferon](https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=30032&filter=ths_termall&q=Interferon). Acesso em: 21 nov. 2023.

JAYAWARDENA, N. *et al.* Virus–Receptor Interactions and Virus Neutralization: insights for oncolytic virus development. **Oncolytic Virotherapy**, [S.L.], v. 9, p. 1-15, mar. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ov.s186337>. Disponível em: . Acesso em: 16 mar. 2023.

KAUFMAN, H. L.; KOHLHAPP, F. J.; ZLOZA, A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 9, p. 642–662, set. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097180/>. Acesso em: 18 abr. 2023.

KELLY, E.; RUSSELL, S. J. History of Oncolytic Viruses: genesis to genetic engineering. **Molecular Therapy**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 651-659, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mt.6300108>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001616313314>. Acesso em: 04 set. 2022.

KORSMAN, S. N. J. *et al.* **Virologia**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2014. 248 p.

LAWLER, S. E. *et al.* Oncolytic Viruses in Câncer Treatment. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 6, p. 841, 1 jun. 2017. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2536204>. Acesso em: 23 abr. 2023.  
LEONARDI, G. *et al.* Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (review). **International Journal Of Oncology**, [S.L.], v. 4, n. 52, p. 1071-1080, 27 fev. 2018.

LIN, D.; SHEN, Y.; LIANG, T.. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1098, 11 abr. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01407-6>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9917711/>. Acesso em: 20 nov. 2023.

LOPES, J. D. **PRINCIPAIS AVANÇOS NO TRATAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO**: imunoterapia e terapia alvo. 2018. 37 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade de Uberaba, Uberaba, 2018. Disponível em: <http://dspace.uniube.br:8080/jspui/handle/123456789/158>. Acesso em: 13 nov. 2023.

MELANOMA RESEARCH ALLIANCE. **Understanding Melanoma Staging**. Disponível em: <https://www.curemelanoma.org/about-melanoma/melanoma-staging/understanding-melanoma-staging>. Acesso em: 13 nov. 2023.

MILLER, K. D.; NOGUEIRA, L.; DEVASIA, T.; MARIOTTO, A. B.; YABROFF, K. Robin; JEMAL, Ahmedin; KRAMER, Joan; SIEGEL, Rebecca L.. Câncer treatment and survivorship statistics, 2022. **Ca: A Câncer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 72, n. 5, p. 409-436, 23 jun. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21731>. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21731>. Acesso em: 08 set. 2022.

MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. (Org). *Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde*, v. 4. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC, 2009.

MUTHUKUTTY, P.; YOO, S. Y. Oncolytic Virus Engineering and Utilizations: câncer immunotherapy perspective. **Viruses**, [S.L.], v. 15, n. 8, p. 1645, 28 jul. 2023. MDPI AG. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/8/1645>. Acesso em: 22 nov. 2023

NATIONAL CÂNCER INSTITUTE (NCI) (Estados Unidos). PDQ® Adult Treatment Editorial Board. **Genetics of Skin Câncer (PDQ®): Health Professional Version**. Disponível em: [https://www.câncer.gov/types/skin/hp/skin-genetics-pdq#\\_38](https://www.câncer.gov/types/skin/hp/skin-genetics-pdq#_38). Acesso em: 18 out. 2023.

NECROPTOSE. *In*: DESC, **Descritores em ciência da Saúde (DeCS)**. São Paulo (SP): BIREME / OPAS / OMS 2019. Disponível em: [https://decs.bvsalud.org/th/resource/?id=59170&filter=ths\\_termall&q=NECROPTOSE](https://decs.bvsalud.org/th/resource/?id=59170&filter=ths_termall&q=NECROPTOSE). Acesso em: 21 nov. 2023.

NUEPE (Paraná). UFPR. **Descomplicando... como vírus infecta uma célula**. Disponível em: <https://nuepe.ufpr.br/descomplicando-como-os-virus-infectam-as-celulas/>. Acesso em: 21 nov. 2023.

ONCOGUIA (ed). **Imunoterapia para Câncer de Pele Melanoma**. 2015. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/imunoterapia-para-câncer-de-pele-melanoma/2655/188/>. Acesso em: 13 nov. 2023.

ONCOQUIA (ed.). **Uso da quimioterapia no tratamento do câncer**. 2015. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia/3701/50/>. Acesso em: 13 nov. 2023.

ONCOQUIA (ed.). **Radioterapia para Câncer de Pele Melanoma**. 2015. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/radioterapia-para-cancer-de-pele-melanoma/562/188/>. Acesso em: 13 nov. 2023.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Breast câncer now most common form of câncer: WHO taking action**. [S.L], 2021. Disponível: <https://www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-câncer-now-most-common-form-of-câncer-who-taking-action>. Acesso em: 13 de nov. de 2022.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Câncer Topics**. 2022. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/câncer-topics/>. Acesso em: 13 de nov. 2022.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Câncer: Folha informativa atualizada em outubro de 2020. Washington, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 13 de nov. de 2022.

PACK, G. T.. Note on the experimental use of rabies vaccine for melanomatosis. **Archives Of Dermatology**, [S.L.], v. 62, n. 5, p. 694, 1 nov. 1950. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1950.01530180083015>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/522613>. Acesso em: 04 set. 2022.

PEREIRA, S. M. **Melanoma cutâneo: fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica**. 2021. 179 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Análises Clínicas, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/54772>. Acesso em: 13 set. 2023.

PIROPTOSE. In: DESC, **Descritores em ciência da Saúde (DeCS)**. São Paulo (SP): BIREME / OPAS / OMS 2016. Disponível em: [https://decs.bvsalud.org/thr/resource/?id=56113&filter=thr\\_termall&q=Piroptose](https://decs.bvsalud.org/thr/resource/?id=56113&filter=thr_termall&q=Piroptose). Acesso em: 21 nov. 2023.

PRADO, B. B. F. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. **Cien. Culto.**, São Paulo, v. 66, n. 1, pág. 21-24, 2014. Disponível em: [http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0009-67252014000100011&lng=en&nrm=iso](http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252014000100011&lng=en&nrm=iso). acesso em 04 de set. de 2022

RAHMAN, Masmudur M.; MCFADDEN, Grant. Oncolytic Viruses: newest frontier for cancer immunotherapy. **Cancers**, [S.L.], v. 13, n. 21, p. 5452-5500, 29 out. 2023. [Http://dx.doi.org/10.3390/cancers13215452](http://dx.doi.org/10.3390/cancers13215452). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/21/5452>. Acesso em: 21 nov. 2023.

REECE B. J. *et al.* **Biologia de Campbell**. 10. ed. [S. L.]: Pearson Education Inc, 2015. 1488 p. Tradução de Anne D. Villela *et al.*

ROCHA, J. A. M. R. da; RIOS, F. T.; CAMPOS, M. F.; SOUZA, Y. B.. Viroterapia Oncolítica aplicada ao tratamento do câncer em cães. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v.18, n. 3, 2020. Doi: 10.36440/recmvz.v18i3.38125

RUSSELL, S. J.; PENG, K.-W. Oncolytic Virotherapy: A Contest between Apples and Oranges. **Molecular Therapy**, v. 25, n. 5, p. 1107–1116, maio 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5417845/>. Acesso em: 20 abr. 2023.

RUSSELL, S. J.; PENG, K.-W.; BELL, J. C. Oncolytic virotherapy. **Nature Biotechnology**, v. 30, n. 7, p. 658–670, jul. 2012. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nbt.2287>. Acesso em: 20 abr. 2023.

SANTOS, N. S. de O.; ROMANOS, Maria Teresa Villela; WIGG, Marcia Dutra. **Virologia Humana**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 624 p.

SANTOS, S.. Relatório de Estágio e Monografia intitulada "**VIROTERAPIA ONCOLÍTICA NO CANCRO DA MAMA: QUÃO LONGE DA REALIDADE?**". 2020. 59 f. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2020. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/93059>. Acesso em: 17 abr. 2023.

SCHADENDORF, D. *et al.* Melanoma. **The Lancet**, [S.L.], v. 392, n. 10151, p. 971-984, set. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31559-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31559-9). Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(18\)31559-9/fulltext#seccesstitle50](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(18)31559-9/fulltext#seccesstitle50). Acesso em: 06 ago. 2023

SOUZA, J. P. C. **O uso do alphaherpesvírus humano 1 oncolítico como estratégia terapêutica no controle de células metastáticas do câncer de mama**. 2019. 133 f. Monografia (Especialização) - Curso de Especialização em Diagnóstico e Controle Microbiológico, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/32820>. Acesso em: 22 fev. 2023

SKIN CÂNCER. **Melanoma Stages**. Disponível em: <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma/the-stages-of-melanoma/>. Acesso em: 13 nov. 2023.

UNDERSTANDING CÂNCER IMMUNOTHERAPY RESEARCH (UCIR). **Oncolytic Viruses**. Disponível em: <https://www.ucir.org/therapies/oncolytic-viruses>. Acesso em: 21 nov. 2023.

VARGAS M. N. Unisinos. **Mestrando em Engenharia Elétrica cria dispositivo para lise celular**. 2021. Disponível em: <https://www.unisinos.br/noticias/mestrando-em-engenharia-eletrica-cria-dispositivo-para-lise-celular/#:~:text=Lise%20celular%20%C3%A9%20o%20processo,an%C3%A1lise%20de%20seus%20componentes%20internos..> Acesso em: 21 nov. 2023.

VIEIRA, S. C.. **Oncologia Básica**: para profissionais da saúde. Teresina: Edufpi, 2016. 172 p.

VIEIRA, D. S. C.; SILVA, M. C. S. CÂNCER NO IDOSO: REFLEXÕES SOBRE O ÔNUS DA IDADE. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, [S. l.], v. 50, n. 3, p. 123–132, 2022. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/1061>. Acesso em: 30 jan. 2024.

WECARE. **O que é terapia alvo e como funciona?** 2018. Disponível em: <https://www.wecareskin.com/blog/o-que-e-terapia-alvo-e-como-funciona#:~:text=Os%20efeitos%20colaterais%20da%20terapia%20alvo%20s%C3%A3o%20diferentes%20dos%20observados,da%20pele%20e%20a%20fadiga>. Acesso em: 21 nov. 2023.

WONG, H. H.; LEMOINE, N.; WANG. Oncolytic Viruses for Câncer Therapy: overcoming the obstacles. **Viruses**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 78-106, 11 jan. 2010. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v2010078>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883714/>. Acesso em: 14 abr. 2023.

ZIEGLER F. M. Fapesp (org.). **Processo alternativo purifica proteínas usadas como biossensores**. 2018. Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/processo-alternativo-purifica>

proteinas-usadas-como-biossensores/28079#:~:text=A%20peguila%C3%A7%C3%A3o%20%C3%A9%20uma%20das,grave%20ou%20leucemia%20linfoide%20aguda.. Acesso em: 21 nov. 2023.

ZHANG, T. *et al.* Talimogene Laherparepvec (T-VEC): a review of the recent advances in cancer therapy. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.I], v. 12, n. 3, p. 1098, jan. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9917711/>. Acesso em: 21 nov. 2023.