

UTILIZAÇÃO DE MARCADORES IMUNOHISTOQUÍMICOS COMO COMPLEMENTO NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER CERVICAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Use of immunohistochemical markers as a complement in the diagnosis of cervical cancer: a literature review

Bianca de Andrade Vieira¹, Leidiane Sthefanie da Silva Alves¹, Isabella Pereira da
Silva¹, Luana Mayra do Carmo¹ Alessandra Hermógenes Gomes Tobias²

¹Discentes do curso de Biomedicina do Centro Universitário Una barreiro; ²Biomédica, Professora
Adjunta do Centro Universitário Una

RESUMO

Introdução: O câncer cervical é uma doença grave que afeta milhares de mulheres em todo o mundo. Seu desenvolvimento e progressão estão relacionados a uma série de fatores, incluindo expressões de marcadores tumorais como p53, p16 e Ki-67 associados à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). **Objetivo:** Analisar a importância dos marcadores tumorais p53, p16 e Ki-67 no contexto do câncer cervical por meio da compreensão de como esses marcadores estão envolvidos no desenvolvimento da doença. **Método:** Revisão de literatura por meio da busca de artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e Google acadêmico, onde prezou-se por utilizar artigos que abordassem informações relevantes para o objetivo da pesquisa. **Resultados:** Os resultados destacam a importância dos marcadores tumorais p53, p16 e Ki-67 como indicadores do diagnóstico e prognóstico do câncer cervical. Eles desempenham um papel fundamental na avaliação da gravidade da doença, na escolha de estratégias terapêuticas e na monitorização do tratamento. A proteína p53 atua como um supressor tumoral, controlando o ciclo celular, pode ser um indicador de atividade tumoral. Uma alta taxa de Ki-67 está associada a um maior potencial de crescimento do tumor. Em alguns casos de câncer cervical, há uma superexpressão de p16 como uma resposta a lesões no DNA. A imuno-histoquímica para p16 é frequentemente usada para avaliar a presença de lesões pré-cancerosas enquanto a taxa de proliferação celular é avaliada pelo marcador Ki-67. **Conclusão:** A utilização dos biomarcadores contribuem para fornecer evidências tanto da persistência da infecção pelo HPV quanto da ativação de suas oncoproteínas virais. Dessa forma a associação entre os biomarcadores, a vacinação contra o HPV e o exame citopatológico oferece uma estratégia promissora para reduzir a incidência e mortalidade do câncer cervical destacando a importância contínua do aperfeiçoamento dessas abordagens na promoção da saúde feminina e no controle efetivo dessa doença.

Palavras-chave: Câncer cervical, P53, P16, Ki-67, Marcadores tumorais.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is a serious disease that affects thousands of women around the world. Its development and progression are related to a series of factors, including expressions of tumor markers such as p53, p16 and Ki-67 associated with Human Papillomavirus (HPV) infection. **Objective:** To analyze the importance of tumor markers p53, p16 and Ki-67 in the context of cervical cancer by understanding how these markers are involved in the development of the disease. **Method:** Literature review by searching for articles in the PubMed, Scielo and Google Scholar databases, where care was taken to use articles that addressed information relevant to the research objective. **Results:** The results highlight the importance of tumor markers p53, p16 and Ki-67 as indicators of the diagnosis and prognosis of cervical cancer. They play a fundamental role in assessing the severity of the disease, choosing therapeutic strategies and monitoring treatment. The p53 protein acts as a tumor suppressor, controlling the cell cycle, and may be an indicator of tumor activity. A high level of Ki-67 is associated with a greater potential for tumor growth. In some cases of cervical cancer, there is an overexpression of p16 as a response to DNA damage. Immunohistochemistry for p16 is often used to evaluate the presence of precancerous lesions while the rate of cell proliferation is assessed by the Ki-67 marker. **Conclusion:** The use of biomarkers contributes to providing evidence of both the persistence of HPV infection and the activation of its viral oncoproteins. Therefore, the association between biomarkers, HPV vaccination and cytopathological examination offers a promising strategy to reduce the incidence and mortality of cervical cancer, highlighting the continued importance of improving these approaches in promoting female health and effectively controlling this disease.

Keywords: Cervical cancer, P53, P16, Ki-67, Tumor markers.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o terceiro tumor maligno mais frequente entre mulheres e a quarta causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. O número de novos casos do câncer de colo uterino no Brasil é estimado em 17.010 por ano, correspondendo a um risco de 15,38 casos a cada 100 mil habitantes mulheres. As regiões Norte e Nordeste são as mais afetadas, sendo o câncer cervical o segundo mais incidentes em tais regiões (INCA, 2022).

O câncer do colo do útero está diretamente associado à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), especialmente os tipos HPV-16 e HPV-18, que estão relacionados a cerca de 70% dos cânceres cervicais. A infecção pelo HPV é muito comum. Grande parte das mulheres e homens sexualmente ativos irão ser infectados pelo HPV ao longo da vida (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2022).

A infecção pelo vírus HPV está entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de colo uterino, no entanto a infecção pelo vírus é um fator necessário, mas não suficiente para que ocorra a lesão neoplásica (SILVA et al., 2006).

Além da relação da infecção pelo HPV, outros fatores ligados à imunidade, genética e ao comportamento sexual parecem ter influência na progressão para lesões precursoras ou câncer. O tabagismo, iniciação sexual precoce, uso de contraceptivos orais e multiplicidade de parceiros sexuais são fatores de risco para o desenvolvimento do câncer cervical (SILVA et al., 2006; IARC, 2007).

A vacinação contra o HPV é a medida mais eficaz para prevenir contra a infecção. A vacina é distribuída gratuitamente pelo SUS e é indicada para meninas e meninos de 9 a 14 anos, com esquema de 2 doses (BRASIL, 2023).

A detecção precoce e identificação de lesões cervicais é o principal objetivo do rastreamento do câncer cervical, sendo o exame citopatológico (Papanicolau) preconizado para o rastreamento. Quando os resultados deste exame apontam anormalidades, é necessário realizar exames adicionais para confirmar o diagnóstico, sendo a biópsia um procedimento absolutamente essencial (REZENDE et al., 2017).

Os marcadores tumorais podem ser definidos como moléculas que indicam a presença de câncer ou fornecem informações sobre o comportamento futuro da doença, uma probabilidade de progressão ou uma resposta à terapia. Além disso, os marcadores de tecidos estão localizados em tumores próprios, geralmente em amostras obtidas por meio de biópsias e provas por técnicas imuno-histoquímicas (DUFFY, 2012; TERMINI, VILA, 2008).

A proteína P53 é um regulador importante do ciclo celular, que ajuda a controlar o crescimento celular. Mutações no gene P53 estão relacionadas ao desenvolvimento de muitos tipos de câncer, incluindo o câncer cervical. A inativação do P53, muitas vezes causada pelas oncoproteínas E6 do Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco, pode promover o crescimento celular desordenado e o desenvolvimento do câncer cervical (ALVES, 2008).

A proteína P16 é um supressor tumoral que ajuda a inibir quinases dependentes de ciclina. A detecção de P16 por imuno-histoquímica é sensível para identificar infecções pelo HPV de alto risco, que estão fortemente relacionadas ao câncer cervical. A presença elevada de P16 é um indicador da atividade oncogênica da proteína E7 do HPV e pode sinalizar a progressão do câncer cervical (SILVA, 2017).

O antígeno Ki-67 está associado à proliferação celular e pode servir como um marcador de anormalidades no ciclo celular, especialmente quando expresso em camadas não basais do epitélio cervical. A interação do HPV com o DNA da célula hospedeira desregula o ciclo celular e pode levar à expressão elevada do Ki-67, o que é um indicativo de possíveis anormalidades no desenvolvimento do câncer cervical (MELO, 2021).

Nesse contexto, o objetivo desta pesquisa foi identificar e discutir os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico e rastreamento do câncer de colo do útero.

METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão de literatura, onde o levantamento bibliográfico teve como objetivo abordar o cenário atual de pesquisa, nomear e discutir os principais biomarcadores usados no diagnóstico e rastreamento do câncer colo uterino.

Para isso, conduziu-se uma análise abrangente da literatura científica nas bases de dados disponíveis no Us Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library (Scielo) e Google acadêmico, utilizando os seguintes descritores: câncer cervical, marcadores tumorais, biomarcadores, colo uterino.

A seleção e triagem dos artigos foram norteadas por critérios de inclusão e exclusão. Os artigos que abordassem informações relevantes para o objetivo da pesquisa foram incluídos e os quais não estavam diretamente relacionados ao tema central deste trabalho foram excluídos.

Ao realizar a busca nas bases de dados e aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foram identificados e selecionados um conjunto de 81 artigos que, mediante uma análise detalhada, foram incorporados como a base principal desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Câncer do colo do útero e Papilomavírus Humano

O câncer do colo do útero (CCU), também conhecido como câncer cervical, é uma forma de câncer que se desenvolve nas células da parte inferior do útero que está conectada a vagina. Sua origem está ligada à infecção genital persistente por certos tipos de Papilomavírus Humano (HPV), especialmente o HPV-16 e o HPV-18, responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2006).

O HPV pertence à família dos Papillomaviridae, é um vírus sem envelope com um genoma constituído por DNA circular de fita dupla, contendo cerca de 8.000 pares de bases. Ele está envolto por um capsídeo viral, composto por 72 capsômeros, e possui um diâmetro aproximado de 54nm (Figura 1). A transcrição utiliza apenas uma das fitas do genoma de DNA como modelo, sendo que esta fita de codificação engloba três regiões genômicas. A região reguladora LCR (Long Control Region) ou URR (Upstream Regulatory Region) contém a origem da replicação do DNA e as sequências de controle da transcrição (PRATI; MARANGONI; BOCCARDO, 2018).

Além disso, existem duas regiões de codificação (Open Reading Frames): a região E (Early), que possui seis genes (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) expressos precocemente, e a região L (Late), que inclui dois genes (L1 e L2) expressos tardiamente (SOUTO et al., 2005).

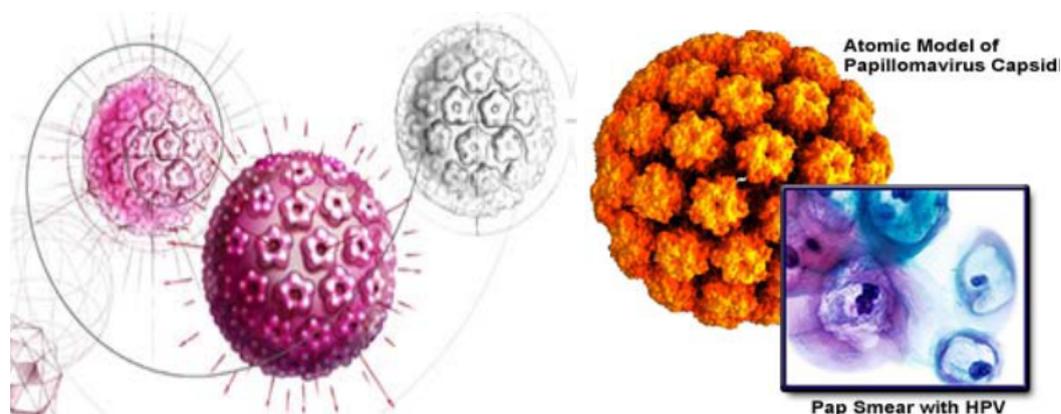


Figura 1 - Papiloma Vírus Humano (HPV). Fonte: TANG, 2002.

As ORFs E1 e E2 codificam proteínas envolvidas na regulação da replicação do DNA viral; sendo que E2 também está envolvido na transcrição do DNA viral (Figura 2). A proteína E4 contribui diretamente para a liberação de novos vírus na superfície epitelial, pois desestabiliza as redes de citoqueratina das células. As proteínas codificadas pelas ORFs E5, E6 e E7 são oncoproteínas responsáveis pela transformação celular causada pela infecção viral. Os genes L1 e L2 codificam como proteínas capsídicas, principais e secundárias, respectivamente (DOORBAR, 1996; HAMID et al., 2009; D'ABRAMO, ARCHAMBAULT, 2011).

A LCR é responsável por regular a expressão e transcrição dos genes virais. Esta região também contém sítios de ligação para as proteínas virais E1 e E2 e numerosos sítios de ligação para fatores de transcrição celular (BUTZ et al., 1993; KURVINEN et al., 2000; STOLER, 2003).

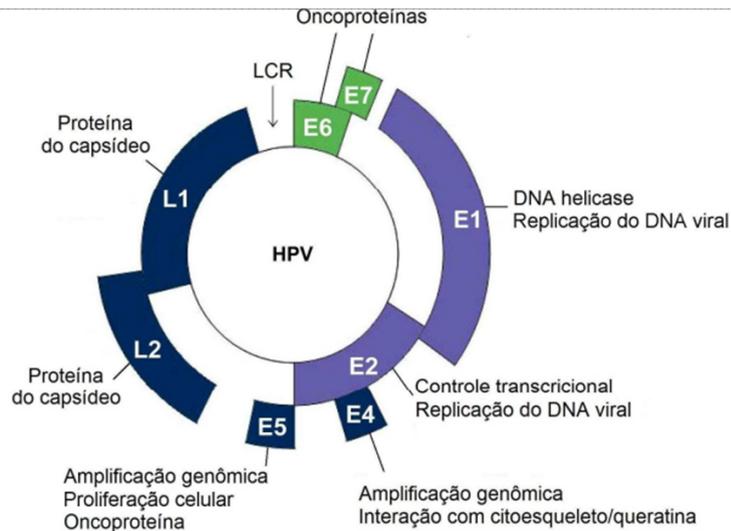


Figura 2. Organização estrutural do genoma do HPV, destacando a localização e algumas funções da região reguladora LCR e das ORFs E e L. Fonte: D'ABRAMO, ARCHAMBAULT, 2011. Adaptado.

Com base em dados de sequenciamento do DNA, são reconhecidos 216 tipos de HPV, que foram identificados e categorizados como baixo, médio e alto risco (BURD, 2003; OLUSOLA et al., 2019).

Existem pelo menos 13 tipos de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) considerados de alto risco, ou seja, possuem maior probabilidade de ocasionar infecções persistentes e estar associado a lesões precursoras. Principalmente, os tipos 16 e 18, são considerados os mais agressivos e propensos a persistir e causar câncer, e estão presentes em 70% dos casos de CCU (BHATLA et al., 2020).

Os HPVs considerados de baixo risco oncogênico, como os tipos 6 e 11, são responsáveis pelas lesões benignas que afetam a região anogenital, como as verrugas genitais (condilomas) e uma porcentagem das lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), que geralmente possuem tendência à regressão (MAGALHÃES, 2021)

Os HPVs de alto risco oncogênico mais prevalentes são os tipos 16 e 18. Estes são responsáveis por causar 41-67% das lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL), 16-32% das lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e 6-27%

das células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) (CLIFFORD et al., 2006).

Relação entre a infecção pelo HPV e o CCU

Um dos principais contribuintes para o desenvolvimento do CCU é a infecção persistente pelo HPV, um vírus frequentemente transmitido por meio de relações sexuais vaginais e anais, embora a transmissão também possa ocorrer por contato oral-genital ou genital-genital (OLUSOLA et al., 2019; DUNNE et al., 2013).

Independentemente da forma de contágio, a entrada do vírus nas células epiteliais ocorre por meio de microlesões que resultam na perda da integridade da pele ou da mucosa (FRAZER, 2004).

A infecção pelo HPV pode apresentar-se de três maneiras: clínica, latente ou persistente. Na forma clínica, são observadas lesões benignas visíveis a olho nu, como as verrugas genitais (condilomas), que se formam devido à proliferação das células do epitélio escamoso, onde ocorre a replicação do DNA do HPV (STOLER, 2003).

Na forma latente, o HPV só pode ser detectado por meio da pesquisa do DNA viral, já que o indivíduo não manifesta nenhum sintoma clínico e possui citologia/histologia normal. Nesse caso, o DNA viral não está integrado ao genoma da célula hospedeira, e sua replicação ocorre em níveis muito baixos. O período de latência do vírus ainda não é completamente compreendido (SCHIFFMAN, KJAER, 2003).

A entrada no estado latente pode explicar o surgimento de picos secundários de infecção em mulheres mais velhas (pós-menopausa) e em indivíduos HIV positivos imunossuprimidos (SAWAYA et al., 2003; STRICKLER et al., 2005).

Na forma persistente, o genoma do HPV integra-se ao DNA da célula hospedeira, desencadeando mecanismos cruciais para o desenvolvimento do câncer cervical (STOLER, 2003).

Desenvolvimento do câncer cervical

O CCU se forma no fundo da vagina, na área conhecida como colo, sendo que cerca de 90% dos casos surgem na zona de transformação. Essa região é onde o epitélio colunar, quando exposta a certas condições fisiológicas da mulher, passa por uma transformação, sendo substituída pelo epitélio escamoso metaplásico. Existem dois principais tipos histológicos de câncer, dependendo da origem do epitélio comprometido: o carcinoma epidermóide, mais comum (90% dos casos), que afeta o epitélio escamoso, e o adenocarcinoma, mais raro (10% dos casos), que afeta o epitélio glandular (INCA, 2021).

Após a entrada do vírus nas células, inicia-se o processo de replicação, resultando no aumento do número de cópias virais dentro de cada célula. Alguns tipos de vírus mantêm seu DNA de forma circular, ou seja, sem se integrarem ao genoma do hospedeiro, produzindo lesões menos graves, como as verrugas genitais. Por outro lado, outros tipos de vírus causam a linearização do seu DNA, tornando mais fácil a quebra em certas regiões. Isso possibilita a integração com o genoma do hospedeiro, resultando em lesões mais graves, como o carcinoma (ALBRING; BRETANO; VARGAS, 2006).

Logo após a infecção, ocorre a expressão dos genes E1 e E2, desempenhando um papel crucial no processo de replicação do vírus e codificando proteínas que regulam a expressão de oncogenes, os quais desencadearão o processo maligno. Em células normais, existe o gene supressor tumoral p53, cuja função é corrigir erros ou detectar células alteradas, direcionando-as para a apoptose, que é a morte celular programada. Os oncogenes expressos na célula se ligam ao p53, inativando-o e impedindo a morte das células alteradas na presença do vírus. Dessa forma, inicia-se o processo de infecção pelo HPV (SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005; ROSA et al., 2009).

Em um pequeno número de casos em que a infecção persiste como o HPV oncogênico, pode surgir lesões precursoras. A identificação e o tratamento adequado dessas lesões podem prevenir a progressão do câncer cervical invasivo. As lesões cervicais precursoras evoluem em graus e podem ser categorizadas como

neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de graus I (lesão de baixo grau), II e III (lesões de alto grau). Essa classificação baseia-se na espessura do epitélio anormal, sendo que quanto mais profundamente as células anormais alcançam da membrana basal até a camada superior de células, maior é o grau da NIC (OPAS 2016).

Geralmente, a infecção transitória, também conhecida como lesão de baixo grau (infecção por HPV e NIC I), ocorre inicialmente e irá regredir espontaneamente na maioria dos casos, como indicado no primeiro bloco da Figura 3. No entanto, existem situações em que a progressão ocorre, levando à fase em que são apresentadas como lesões precursoras, ou seja, como lesões de alto grau (NIC II e III) com potencial de evolução para câncer invasivo, conforme ilustrado no segundo bloco da figura 3 (GOTHWAL et al., 2020 ; HU et al., 2018; INCA, 2021).

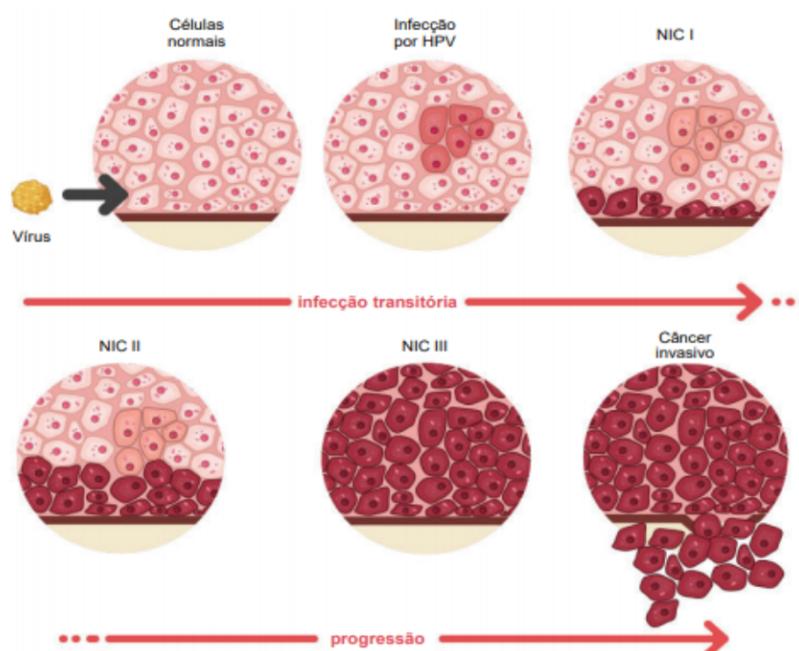


Figura 3 - Progressão do câncer do colo do útero. Fonte: INCA, 2021.

O câncer cervical em estágio inicial geralmente não manifesta sintomas. Quando ocorrem sinais como secreção, sangramento irregular ou sangramento após relações sexuais, a doença pode estar em estágio avançado. A secreção vaginal no câncer de colo do útero avançado aumenta gradualmente, tornando-se aquosa e escura. Devido à necrose e infecção no tumor, ela apresenta um odor fétido (IBIAPINA 2012).

Rastreio e diagnóstico do CCU

Exame citopatológico (Papacicolaou)

O exame citopatológico, popularmente conhecido como exame de Papanicolaou tem sido a principal ferramenta para o rastreamento e diagnóstico de casos de câncer do colo do útero. Desenvolvido em 1943 por George N. Papanicolaou, o exame demonstrou a capacidade de detectar células neoplásicas a partir de material de esfregaço vaginal (BRENNAN et al., 2001).

O Ministério da Saúde recomenda que mulheres entre 25 e 64 anos, realizem o exame regularmente. Se dois exames consecutivos apresentarem resultados negativos, a frequência pode ser reduzida para cada 3 anos (INCA, 2016).

O procedimento do Papanicolaou começa com a coleta de células esfoliadas do colo do útero, seguida pela realização de um esfregaço (Figura 4). Após essa etapa, o material é submetido a uma coloração especial e, finalmente, é examinado por um citopatologista. O objetivo é observar a presença de células anormais que possam indicar câncer uterino. Entre as principais anormalidades identificadas estão coilocitose, disqueratose, halo perinuclear e binucleação (ALVARENGA, 2000; DERCHAIN; LONGATTO FILHO; SYRJANEN, 2005).

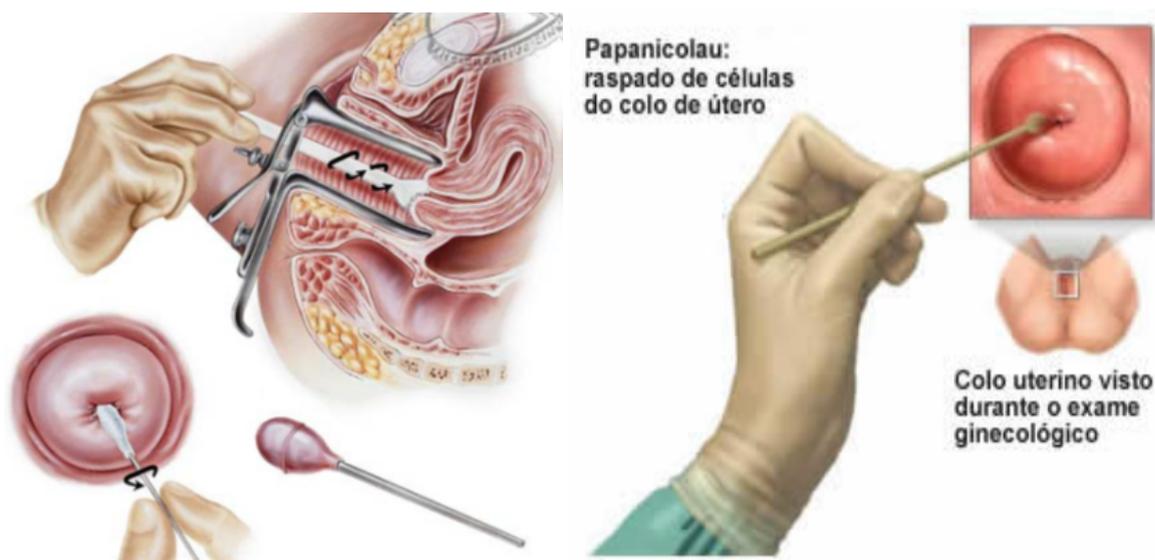


Figura 4 – Exame de Papanicolaou. Fonte: SOLOMON, et al., 2009.

Colposcopia

A colposcopia é realizada por um aparelho conhecido como colposcópio, que possibilita a visualização do colo do útero sob uma luz intensa, com ampliação de 10 a 40 vezes. As imagens fornecidas permitem a detecção de pequenas alterações que seriam difíceis de identificar sem o uso desse equipamento (Figura 5). Para realçar as áreas a serem avaliadas, são empregados produtos químicos e corantes. Esse exame é recomendado para mulheres que obtiveram resultados anormais no teste de Papanicolaou. A colposcopia fornece uma orientação mais precisa da região em que a biópsia será realizada (PITOL 2012).

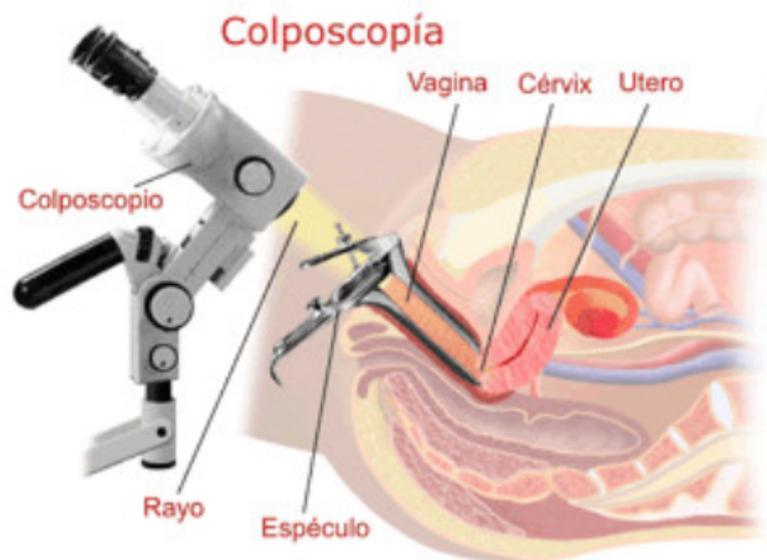


Figura 5 – Colposcopia. Fonte: HUDELIST, *et al.*, 2004.

Em 2002, foi estabelecida uma classificação internacional que ajuda na identificação de alterações de alto ou baixo grau visualizadas durante a colposcopia (Quadro 1). Com base na localização das áreas alteradas, é realizada uma biópsia para obter um diagnóstico abrangente (NAUD *et al.*, 2006).

Quadro 1. Classificação Colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia.

Classificação	Observação do exame
Metaplasia	<ul style="list-style-type: none"> - pontilhado fino - mosaico regular - área iodo negativa
Alterações de baixo grau	<ul style="list-style-type: none"> - pontilhado fino - mosaico fino - área iodo negativa
Alterações de alto grau	<ul style="list-style-type: none"> - epitélio denso - pontilhado grosseiro - mosaico grosseiro - vasos atípicos - área iodo negativa
Neoplasia invasora	<ul style="list-style-type: none"> - erosão - epitélio denso - pontilhado grosseiro - mosaico grosseiro - vasos atípicos
Miscelânea	<ul style="list-style-type: none"> - Condiloma - Ceratose - Erosão - Inflamação - Atrofia - Pólipo

Fonte: Adaptado de WALKER et al. (2003).

Exame histopatológico

O exame histológico ou anatomopatológico (AP) se fundamenta nos critérios arquitetônicos e celulares, sendo considerado o padrão-ouro para o diagnóstico morfológico. Esse exame é conduzido em amostras retiradas de uma área suspeita de lesão ou malignidade. A nomenclatura empregada, como a classificação de Richart, agrupa as lesões intraepiteliais escamosas sob o termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC), subdividindo-as em NIC I, II e III, de acordo com a gravidade da lesão (REGO, 2022).

A classificação histopatológica atual é categorizada em graus I, II e III, dependendo da proporção da espessura do epitélio que apresenta células maduras e diferenciadas (INCA, 2016).

Na NIC I, a maturação está presente em dois terços do epitélio, e as células epiteliais apresentam atipias variáveis, incluindo o efeito citopático do HPV (coilocitose). Na NIC II, a maturação está presente em mais da metade do epitélio, e a atipia nuclear é evidente em ambas as camadas epiteliais. Já na NIC III, a maturação pode estar ausente ou restrita ao terço superior do epitélio. Anormalidades nucleares estão presentes na maioria ou em toda a espessura do epitélio, com figuras mitóticas encontradas em todos os níveis do epitélio e mitoses atípicas sendo frequentes (CANTÚ, 2022).

O diagnóstico de carcinoma escamoso microinvasivo é determinado pela profundidade da invasão do estroma, sendo atribuído um limite superior, variando de 3 a 5 milímetros de acordo com a literatura. O carcinoma invasor de células escamosas é composto por células escamosas com graus variados de diferenciação (SELLORS, SANKARANARAYANAN, 2003).

Imunohistoquímica

Essa técnica se baseia na ligação específica entre antígeno e anticorpo, onde o antígeno é uma proteína que se deseja detectar e o anticorpo é capaz de

reconhecer essa proteína, resultando num complexo antígeno-anticorpo específico. A detecção pode ocorrer de forma direta, através da identificação do cromógeno realizada por uma enzima catalítica vinculada ao anticorpo (reação direta), ou de forma indireta, por meio da adição de outro anticorpo, associada a uma enzima catalítica, que se liga ao complexo primário (reação indireta). O resultado final consiste em um tecido marcado com a cor específica do cromógeno, onde os antígenos desejados estão presentes (Figura 6) (CAPELOZZI VL, 2009).

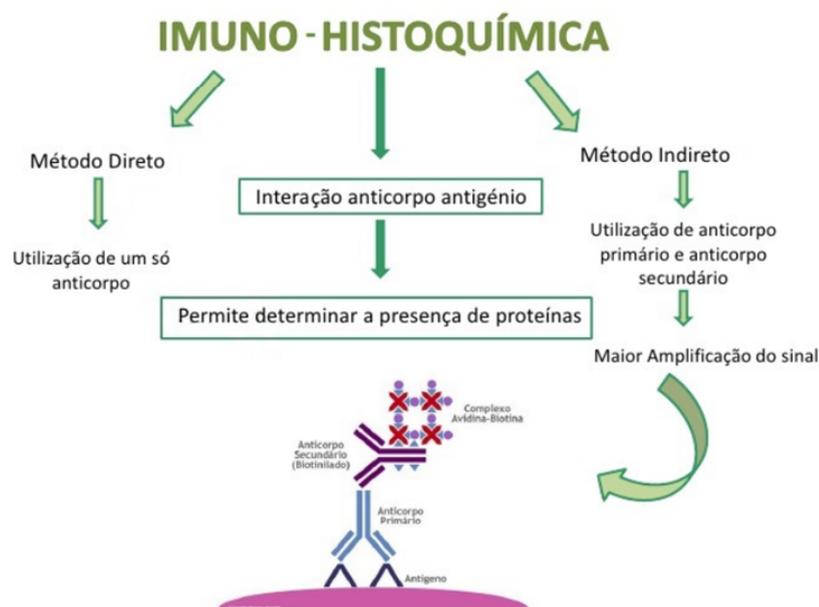


Figura 6. Esquema representativo da técnica de Imuno-histoquímica. Fonte: MUNIZ, CORREIA, 2009.

A metodologia do exame de imunohistoquímica (IHQ) para a detecção de marcadores tumorais no câncer de colo do útero compreende diversas etapas fundamentais. Inicialmente, a obtenção de amostras cervicais por biópsia ou excisão é realizada, seguida pela fixação do tecido em formalina para preservar sua morfologia. Posteriormente, as amostras são incluídas em parafina, permitindo o corte em secções finas para a aplicação dos reagentes de imuno-histoquímica (SALLES, 2009).

O processo continua com a desparafinização, removendo a parafina para expor os antígenos presentes nos tecidos. Em seguida, é realizado o bloqueio endógeno, visando prevenir interações indesejadas dos anticorpos. A aplicação dos anticorpos específicos para os marcadores desejados, como P53, P16 e Ki-67, ocorre na etapa seguinte, formando o complexo antígeno-anticorpo (FERRO, 2014).

A reação antígeno-anticorpo é então visualizada de duas maneiras principais: direta e indireta. Na reação direta, a enzima catalítica vinculada ao anticorpo direto inicia uma reação química. Já na reação indireta, um segundo anticorpo com enzima catalítica é adicionado, intensificando a sinalização. A revelação com cromógeno adiciona cor ao tecido, indicando a presença dos antígenos desejados (SALLES, 2009; PIATO, 2008).

Biomarcadores

Nos últimos anos, os biomarcadores têm tido notoriedade e vem sendo estudados para auxiliar na identificação de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau. Já é inequívoco que estes biomarcadores podem ser incorporados nos exames histopatológicos com finalidade de expandir a sensibilidade na detecção de lesão de alto grau em biópsias. Uma série de proteínas vêm sendo relacionadas a mecanismos que envolvem a carcinogênese cervical e são propostas como marcadores da doença, dentre estas destaca-se a proteína supressora de tumor p16 e os marcadores de proliferação celular Ki-67 e p53 (MELO, UTAGAWA 2021; MELO 2018).

P53

O TP53, conhecido como gene supressor tumoral e considerado o "guardião do genoma", desempenha um papel central na preservação da integridade genômica, prevenindo mutações. Este gene está localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1) e codifica uma proteína chamada p53, devido ao seu peso molecular de 53 kDa. Com 20 kb de comprimento, o gene possui 11 éxons, sendo o primeiro não-codificante e altamente conservado, demonstrando homologia estrutural entre diferentes espécies (BARBOSA, 2007; SALAZAR, 2022).

Em muitos tecidos, a p53 é expressa como uma proteína com função reguladora, capaz de mediar efeitos antiproliferativos, incluindo regulação transcricional, reparo de DNA, apoptose (morte celular programada), diferenciação e angiogênese. Estima-se que, em média, cerca de 200 genes no genoma humano sejam provavelmente regulados pela proteína p53 (SALAZAR 2022).

A p53 desempenha um papel crucial no controle celular, atuando principalmente ao final da fase G1 do ciclo celular, onde regula a transição de G1 para S. Nesse ponto, ela bloqueia a progressão do ciclo em resposta a danos no DNA e condições desfavoráveis (RAVEN et al., 2014).

Quando uma célula sofre danos no DNA, a p53 é ativada por outra proteína, resultando na interrupção do ciclo celular no final da fase G1 e desencadeando a produção de um inibidor do ciclo celular. Essa pausa no ciclo fornece tempo para corrigir possíveis danos no DNA, uma função mediada pela p53, que ativa enzimas de reparo do DNA. Se os danos forem corrigidos, a célula é liberada pela proteína para avançar para a próxima fase do ciclo celular. No entanto, se os danos não puderem ser corrigidos, a p53 assume um terceiro papel, desencadeando a apoptose (morte celular programada). Esse processo impede que o DNA danificado seja herdado pela célula filha (DERRY et al., 2001).

Durante o ciclo celular normal, o p53 atua ativando a síntese da proteína p21, que interage com o receptor de CDK2, estimulando a divisão celular. Quando o p21 forma complexo com o CDK2, a célula é impedida de progredir para a próxima fase do ciclo celular. Em caso de mutação, o p53 deixa de ativar a produção do p21, resultando em um processo descontrolado de divisão celular, o que pode contribuir para o desenvolvimento de tumores. No ciclo celular, a proteína CDKN1A se associa à Ciclina D e é um componente essencial do complexo ativo da Ciclina D com seus CDKs (LIMA et al., 2006).

Além de desempenhar o papel de regulador da transcrição de genes pró-apoptóticos, o p53 também atua como repressor transcricional de genes antiapoptóticos, como o BCL-2. Por meio de interações diretas proteína-proteína, a p53 pode se ligar a proteínas reguladoras apoptóticas e estimular o processo apoptótico (CHIPUK et al., 2006).

A Figura 7 descreve de forma mais abrangente as principais funções mediadas por p53.

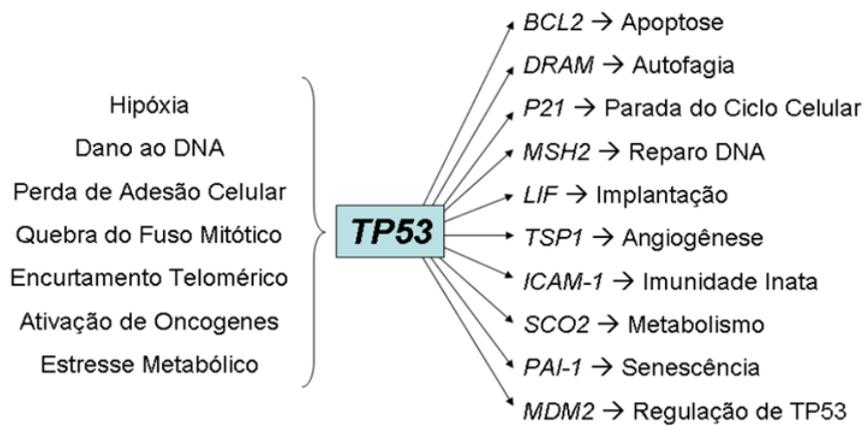


Figura 7. Principais funções biológicas de p53. Fonte: Vousden et al. (2009).

Entre os mecanismos utilizados pelo Papilomavírus Humano (HPV), destaca-se a oncoproteína E6, expressa durante uma infecção viral e que tem a capacidade de se ligar ao E6-AP (E6-associated protein), um componente da família E3 ubiquitina ligase. Essa interação resulta na formação de um complexo com a p53, levando à manipulação proteolítica desta por meio da via da ubiquitina-proteassoma. Esse processo bloqueia genes associados à aparência apoptótica, contribuindo para a instabilidade genômica (LIMA et al., 2013).

Para o agente infeccioso, esse efeito pode aliviar as restrições na propriedade de DNA, permitindo sua replicação. Foi notado que a indução da manipulação da p53 é uma característica exclusiva da E6 de genótipos de alto risco (GHITTONI et al., 2009).

A p53 é altamente eficaz na prevenção do desenvolvimento de tumores, sendo inativada em praticamente todas as células cancerosas humanas. Em aproximadamente metade dos casos de câncer humano, a inativação ocorre diretamente por meio de mutações no gene p53. Nos demais casos, a atividade da p53 é suprimida devido a disfunções nas vias associadas a ela (VOGELSTEIN, 2010).

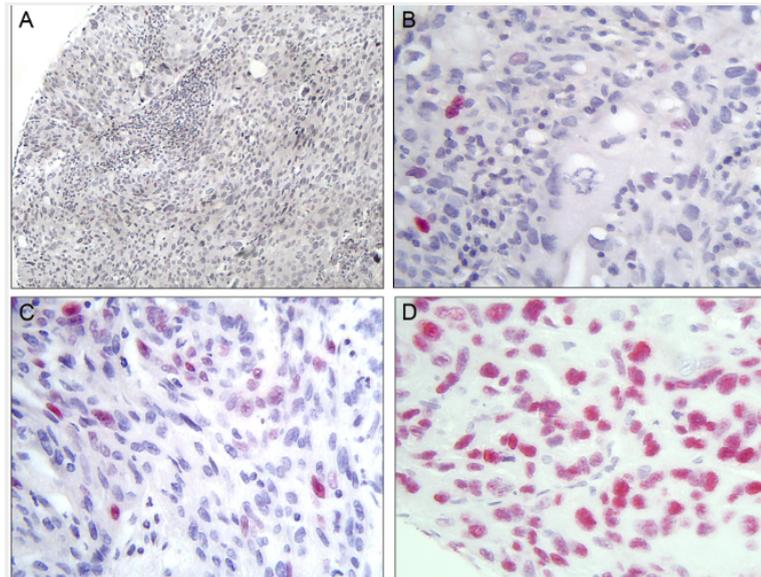


Figura 8. Expressão P53; A, B, C e D: epitélio de câncer cervical invasivo. (Um negativo; (B) menos de 5% de positividade de coloração nuclear; (C) 5% a 25% de positividade de coloração nuclear; (D) superior a 25% (FastRed, mancha vermelha; Mag 40×, Fig A Mag.20× Fonte: Amaro, 2013).

P16

A proteína P16 age como um supressor tumoral inibindo as quinases dependentes de ciclina-INK4. A p16 é expressa para interromper o ciclo celular diante a estresses genômicos, induzindo apoptose. Sendo assim pode ser visível raros focos de expressão da proteína em coloração imunohistoquímica em pequenas porções de epitélios escamosos e metaplásicos normais (Figura 9). Porém se esse gene for expressado mal, modificado ou inativo, pode ter relação com o surgimento de tumores com malignidade, como o câncer cervical (FEITOZA, OLIVEIRA, CARVALHO, ANDRADE 2023; MUNHOZ 2009; ANGHEBEM-OLIVEIRA, MERLIN 2010).

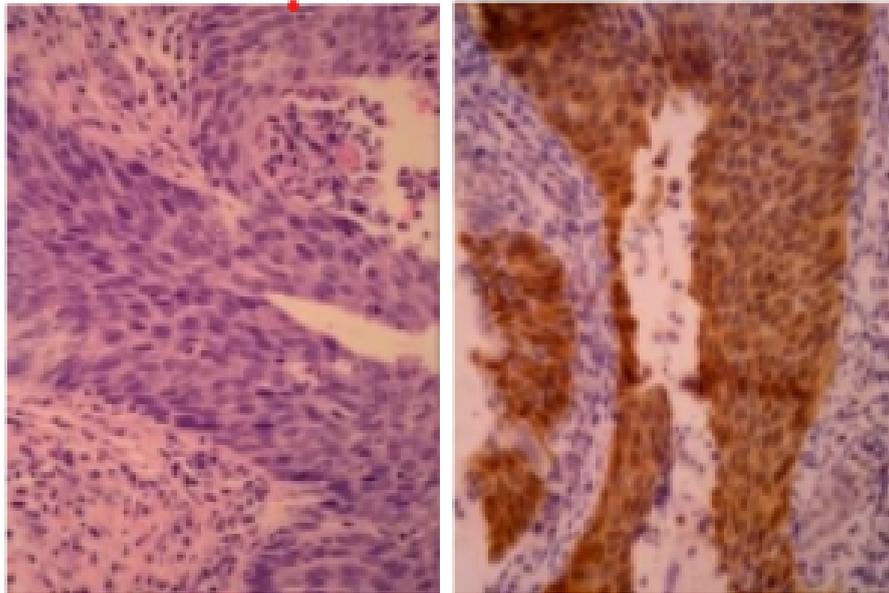


Figura 9. Carcinoma de células escamosas in situ com envolvimento glandular e reatividade intensa ao p16 nos núcleos e no citoplasma. Fonte: JEDPIYAWONGSE et al. 2008.

A detecção de p16 por imuno-histoquímica é bastante sensível para identificar infecções pelo HPV de alto risco, que está conexo ao câncer cervical. A proteína E7 liga-se a pRb (proteína retinoblastoma), o que resulta na progressão acelerada do ciclo celular e perda de controle sobre a integridade do DNA. P16 é um importante indicador da atividade oncogênica da proteína E7 do HPV, os níveis elevados da proteína são indicadores de uma possível progressão do câncer (NASCIMENTO 2023).

Ki-67

O antígeno Ki-67 foi identificado na década de 1980, como um antígeno associado à proliferação celular, está presente no núcleo das células e é expresso durante todas as fases ativas do ciclo (G1, S, G2 e M). Essa proteína pode ser expressa normalmente no epitélio escamoso do colo uterino, sendo restringida às células das camadas basais, pois estão em renovação constante. Portanto a detecção dessa marcação em outras camadas sugere que há uma desregulação do ciclo celular podendo estar relacionada a presença de tumores e malignidade (LI et al. 2015;

PONTES 2017; SILVA et al. 2017).

A interação de E6 e E7 do HPV no DNA da célula hospedeira acarreta uma desregulação do ciclo celular, que ocasiona anormalidades na expressão da proteína. A proliferação descontrolada marcada pelo Ki-67 pode servir como método diagnóstico para o câncer (MUNHOZ 2009).

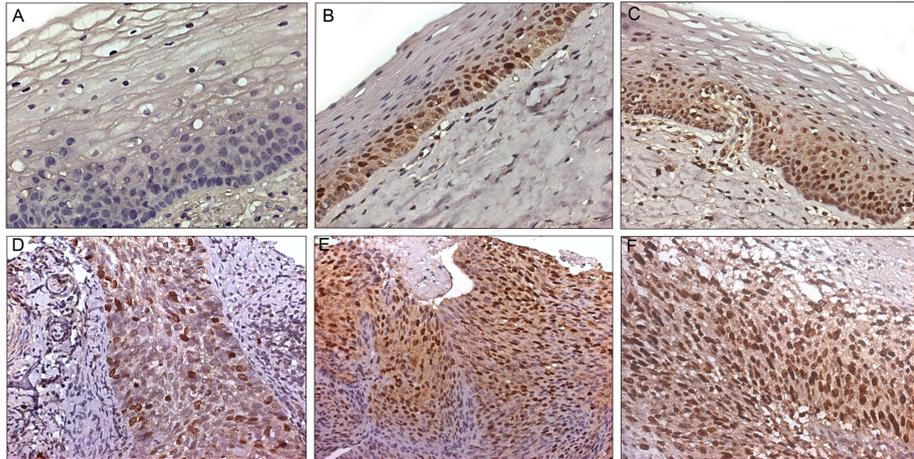


Figura 10. Expressão do Ki-67; A, B e C: epitélio controle; D, E e F: epitélio de câncer cervical invasivo. (Um negativo; (B) Coloração positiva estrita na camada basal; (C) coloração positiva na camada basal e intermediária; (D) menos de 25% de células positivas em todo o epitélio; (E) 25–50% de células positivas em todo o epitélio; (F) mais de 50% de células positivas em todo o epitélio (DAB, coloração marrom; Mag. 40×. Fonte: Amaro, 2013.

Aplicação clínica

A aplicação clínica de biomarcadores tem se destacado como uma abordagem promissora, proporcionando avanços substanciais na detecção, prognóstico e tratamento dessa doença. Os biomarcadores P53, P16 e Ki-67 têm sido incorporados de maneira eficaz na prática clínica para o diagnóstico precoce do câncer cervical. A presença de mutações no gene P53, muitas vezes inativado pelas oncoproteínas E6 do HPV, serve como um indicador crucial para a progressão do câncer. Da mesma forma, a expressão elevada de P16, está associada às infecções pelo HPV de alto risco, e o aumento do antígeno Ki-67, indica proliferação celular descontrolada, sendo marcadores importantes na identificação de lesões precursoras (TERMINI, VILA 2008).

A detecção de expressão anormal desses marcadores proporciona informações sobre a gravidade da doença, permitindo a adequação de estratégias de tratamento de maneira mais personalizada (CAROBELI, ALBUQUERQUE 2023).

A análise de biomarcadores oferece também informações prognósticas do câncer de colo uterino. Como a mutações no gene P53, que pode estar relacionada a um pior prognóstico, indicando maior probabilidade de recorrência da doença ou resistência ao tratamento. Essas informações ajudam a orientar as decisões clínicas, melhorando a previsão do curso da doença e contribuindo para uma abordagem mais informada na gestão do câncer cervical. A compreensão aprofundada dos biomarcadores também abre caminho para o desenvolvimento de novas terapias direcionadas. O conhecimento dos mecanismos moleculares subjacentes, como as interações entre o HPV e as proteínas celulares, possibilita a identificação de alvos terapêuticos específicos. Essa abordagem direcionada oferece a perspectiva de tratamentos mais eficazes e menos invasivos para o câncer de colo uterino (COSTA et al. 2023).

CONCLUSÃO

A investigação sobre biomarcadores no diagnóstico e rastreamento do câncer de colo do útero é de extrema importância diante da significativa prevalência e impacto dessa doença na saúde da mulher. O câncer cervical, associado principalmente à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), é um desafio de saúde pública no Brasil, especialmente nas regiões Norte e Nordeste.

A revisão da literatura realizada neste trabalho destacou a relevância de biomarcadores como p53, p16 e Ki-67 na detecção e avaliação do prognóstico do câncer cervical. A utilização desses biomarcadores na prática clínica tem mostrado correlação significativa com lesões cervicais pré-cancerosas e diagnósticos de câncer de colo do útero. Além disso, eles desempenham um papel crucial no aprimoramento da sensibilidade na detecção de lesões de alto grau em biópsias, fornecendo informações valiosas para orientar decisões clínicas e ações preventivas.

Em suma, o entendimento e a aplicação desses biomarcadores na prática clínica, juntamente com estratégias de prevenção como a vacinação e o rastreamento adequado, podem desempenhar um papel crucial na redução da incidência e mortalidade relacionadas ao câncer cervical. O aprimoramento contínuo dessas abordagens é essencial para avançar no controle efetivo dessa doença e promover a saúde das mulheres.

REFERÊNCIAS

ALBRING, L.; BRENTANO, J. E.; VARGAS, V. R. A. O câncer do colo do útero, o Papilomavírus Humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas Guarani: estudo de revisão. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 38, n. 2, p. 87-90, 2006. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-497650>. Acesso em 16 de outubro de 2023.

ALVARENGA, Gabriel C.; SÁ, Eva Mila Miranda; PINHEIRO, Vandira MS. Papilomavírus humano e carcinogêneas no colo do útero. *Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases*, v. 12, n. 1, p. 28-38, 2000. Disponível em: <https://bjstd.org/revista/article/view/238/209>. Acesso em 10 de outubro de 2023.

ALVES, S. T. M et al. Osteossarcomas humanos de alto grau: imunoexpressão de p53, erb-2 e p-glicoproteína, e correlação com o parâmetro anaplasia. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2008;44(2):107-114. Disponível em: https://www.scielo.br/ijbpm/a/BGV_4cnCWVDF7TfR_Rf9w6nWK/. Acesso em 02 de novembro de 2023.

Amaro-Filho SM, et al. (2013) A Comparative Analysis of Clinical and Molecular Factors with the Stage of Cervical Cancer in a Brazilian Cohort. *PLOS ONE* 8(3): e57810. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057810>. Acesso em 15 de novembro de 2023.

ANGHEBEM-OLIVEIRA, Mauren Isfer; MERLIN, Júlio Cezar. A proteína p16 é um novo marcador para progressão neoplásica no colo uterino. *Rev Bras Anal Clin*, v. 52, n. 3, p. 181-5, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Mauren-Anghebem-Oliveira/publication/260833892_A_PROTEINA_P16_E_UM_NOVO_MARCADOR_PARA_PROGRESSAO_NEOPLASICA_NO_COLO_UTERINO/links/55c4c6d608aebc967df37f08/A-PROTEINA-P16-E-UM-NOVO-MARCADOR-PARA-PROGRESSAO-NEOPLASICA-NO-COLO-UTERINO.pdf. Acesso em: 07 de outubro de 2023.

BARBOSA, R.N.F. Análise molecular dos éxons 8 a 11 do gene da p53 em amostra de câncer de colo do útero no Rio Grande do Norte [dissertação]. Natal – RN: Departamento de Biologia Celular e

Genética. Centro de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2007. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/16783>. Acesso em 10 de novembro de 2023.

BHATLA, Neerja et al. PRIMARY HPV screening for cervical cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, [S.L.], v. 65, p. 98-108, maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>. Acesso em 15 de outubro de 2023.

BRASIL, HPV, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv>. Acesso em: 05 de setembro de 2023.

BRENNA, S.M.; HARDY, E.; ZEFERINO, L.C.; NAMURA, I. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. *Cad Saúde Pública*; 17:909-14, 2001. Disponível em: https://www.Scielo.br/j/csp/a/dHd3tD68vYbptJKCwZ_cMdvK/?format=pdf&lang=pt. Acesso em 17 de outubro de 2023.

BURD, Eileen M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-17, jan. 2003. American Society for Microbiology. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.16.1.1-17.2003>. Acesso em 06 de novembro de 2023.

BUTZ, K.; HOPPE-SEYLER, F. Transcriptional control of human papillomavirus (HPV) oncogene expression: composition of the HPV type 18 upstream regulatory region. *J. Virol*, v.67, p.6476–6486, 1993. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/jvi.67.11.6476-6486.1993>. Acesso em 14 de outubro de 2023.

CAPELOZZI VL, Papel da imuno-histoquímica no diagnóstico do câncer de pulmão. *J. bras. pneumol.* vol.35 no.4 São Paulo Apr. 2009. Disponível em: https://www.scielo.br/_/j/jbpneu/a/dwgyXBBCQXcyNWdCYzbZsgQ/?format=pdf&lang=pt. Acesso em 19 de outubro de 2023.

CAROBELI, Lucimara Rodrigues; ALBUQUERQUE, Eliane Papa Ambrosio. Recentes avanços em biomarcadores para diagnóstico, prognóstico e avaliação terapêutica no câncer cervical. *Scientia Medica*, v. 33, n. 1, 2023. Disponível em: <https://revistaseletronicas.Pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/43033/27983>. Acesso em 10 de novembro de 2023.

CANTÚ, Pietro Lentz Martins. Introdução à citologia cérvico-vaginal: uma experiência didática no R4 de citopatologia. 2022. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/237489>. Acesso em 18 de novembro de 2023.

CHIPUK, J.E.; GREEN, D.R. Dissecting p53-dependent apoptosis. *Cell Death Differ*, 13(6):994– 1002, 2006. Disponível em: <file:///C:/Users/home/Downloads/4401908.pdf>. Acesso em 06 de novembro de 2023.

CLIFFORD, G.; FRANCESCHI, S.; DIAZ, M.; MUÑOZ, N.; VILLA, L.L. Chapter 3: HPV

type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.*, v.24(3), 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.026>. Acesso em 11 de outubro de 2023.

COSTA, A. M. et al. O PAPEL DA PROTEÍNA P16^{INK4A} COMO POTENCIAL BIOMARCADOR PARA O DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE COLO UTERINO. *Ciências da Saúde Ed.*127 2023. Disponível em: <https://revistaft.com.br/category/ciencias-da-saude/page/9/>. Acesso em: 15 de novembro de 2023.

D'ABRAMO, C.M.; ARCHAMBAULT, J. Small molecule inhibitors of human papillomavirus protein - protein interactions. *Open Virol J*, v.5, p.80-95, 2011. Disponível em: <https://benthamopen.com/contents/pdf/TOVJ/TOVJ-5-80.pdf>. Acesso em 20 de outubro de 2023.

DERCHAIN, S. F. M.; LONGATTO FILHO, A.; SYRJANEN, K. J. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 27, n. 7, p. 425-433, 2005. Disponível em: https://www.scielo.br /j/rbgo/a/DfX6_xVdWqP9_Nh4R9K_gMTtHn/? Format =pdf&lang=pt. Acesso em 12 de outubro de 2023.

DERRY, W. B.; PUTZKE, A. P.; ROTHMAN, J. H. *Caenorhabditis elegans* p53: role in apoptosis, meiosis, and stress resistance. *Science, New York*, v. 294, n. 5542, p. 591-595, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1065486>. Acesso em 10 de novembro de 2023.

DOORBAR J. The E4 proteins and their role in the viral life cycle. *Papillomavirus reviews: current research on papillomaviruses*. Leeds Medical Information, Leeds University Press, p. 31–8, 1996. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science /article/abs/pii/S1386653204003671? Via %3Dihub>. Acesso em 12 de outubro de 2023.

DUFFY M. Tumor markers in clinical practice: review focusind on common solid cancers. *Med Princ Practn* 2012;22 (1):4-11 Disponível em: <https://karger.com/mpp/article /22/1/4/203271/ Tumor-Markers-in-Clinical-Practice-A-Review>. Acesso em: 20 de setembro de 2023.

DUNNE, Eileen F. et al. HPV and HPV-Associated Diseases. *Infectious Disease Clinics Of North America* , [S.L.], v. 27, n. 4, p. 765-778, dez. 2013. Disponível em: <https://doi.org /10.1016/j.idc.2013.09.001>. Acesso em 13 de outubro de 2023.

FEITOZA, EN; OLIVEIRA, D. de O.; CARVALHO, BM; ANDRADE, ML Diagnóstico precoce do câncer de colo do útero utilizando biomarcadores tumorais P16 e Ki67: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, [S. l.] , v. 3, pág. 13881–13901, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-427. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br /ojs/index .php /BJH R/article/view/61092/44076>. Acesso em: 25 setembro de 2023.

FERRO, Amadeu Borges. *Imunohistoquímica*. 2014. Disponível em: <https://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/4569/1/Imunohistoqu%C3%ADmica.pdf> . Acesso em 04 de dezembro de 2023.

FRAZER, I.H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol.*, v.4, p.46-54, 2004. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri1260.pdf>. Acesso em 14 de outubro de 2023.

FONSECA, A. et al. Cervical Intraepithelial Neoplasia: Analyzing the Disease Present Exclusively in the Endocervical Canal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 9, p. 433-439, set. 2016. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0042-1743102.pdf>. Acesso em: 18 de novembro de 2023.

GHITTONI, R.; ACCARDI, R.; HASAN, U.; GHEIT, T.; SYLLA, B.; TOMMASINO, M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human Papillomaviruses. *Virus Genes*. 2010; 40(1):1-13, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11262-009-0412-8>. Acesso em 09 de outubro de 2023

GOTHWAL, Meenakshi; NALWA, Aasma; SINGH, Pratibha; YADAV, Garima; BHATI, Meenal; SAMRIYA, Nitesh. Role of Cervical Cancer Biomarkers p16 and Ki67 in Abnormal Cervical Cytological Smear. *The Journal Of Obstetrics And Gynecology Of India*, [S.L.], v.71, n. 1, p. 72-77, 18 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13224-020-01380-y>. Acesso em: 27 de setembro de 2023.

HAMID, N. A.; BROWN, C.; GASTON, K. The regulation of cell proliferation by the papillomavirus early proteins. *Cell. Mol. Life Sci*, v66, p. 1700 – 1717, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-009-8631-7>. Acesso em 11 de outubro de 2023.

HU, Zheng et al. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Medicine*, [S.L.], v. 7, n. 10, p. 5217-5236, 14 set. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cam4.1501>. Acesso em 15 de outubro de 2023.

HUDELIST, G.; MANAVI, M.; PISCHINGER, K.I.D. et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol*, 92: 873-880, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.035>. Acesso em 16 de outubro de 2023.

IBIAPINA, Jacira Oliveira. Câncer do Corpo Uterino. *Oncologia Básica*, p. 137-149, 2012. Disponível em: <https://handbook.usfx.bo/nueva/vicerrectorado/citas/SALUD10/Imagenologia/JCS%20Junior.pdf#page=138>. Acesso em 11 de outubro de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. Acesso em: 09 de outubro de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Controle do câncer do colo do útero: conceito e magnitude. Rio de Janeiro: INCA, 2021a. Disponível

em:<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/conceito-e-magnitude>. Acesso em: 17 de outubro de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Câncer do colo do útero: versão para profissionais de saúde. 2021g. Elaborada por Ministério da saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude>. Acesso em: 20 de outubro de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). HPV e outras infecções.2021f. Elaborada por Ministério da saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/kausas-e-prevencao/prevencao-e-fatores-de-risco/hpv-e-outras-infecoes>. Acesso em: 18 outubro de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer>. Acesso em: 20 de setembro de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em:https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizes_para_o_rastreamento_do_cancer_do_colo_do_utero_2016_corrigido.pdf. Acesso em: 15 nov. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 01 de novembro de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em 10 de outubro de 2023.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER (IARC). *Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses*. Lyon: WHO; IARC, 2007. 636p. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 90). Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>. Acesso em 12 de outubro de 2023.

JEDPIYAWONGSE, Adisorn et al. Immunohistochemical overexpression of p16 protein associated with cervical cancer in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*, v. 9, n. 4, p. 625-30, 2008. Disponível em: https://journal.waocp.org/article24829a091391e7b0f5f1da28f437a1319a9e_b.pdf. Acesso em 16 de outubro de 2023.

KURVINEN, K.; YLISKOSKI, M.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K.; SYRJANEN, S. Variants of the

long control region of human papillomavirus type 16. Eur. J. Cancer, v.36, p.1402–1410, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899654/>. Acesso em 11 de outubro de 2023.

LI, Lian Tao et al. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). 2015. Molecular Medicine Report. Disponível em: [file:///C:/Users/home/ Downloads/mmr_11_3_156_6_PDF.pdf](file:///C:/Users/home/Downloads/mmr_11_3_156_6_PDF.pdf). Acesso em 19 de outubro de 2023.

LIMA, J.M.; SERAFIM, P.V.P.; SILVA, I.D.C.G.; FORONES, N.M. Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (Códon 72) em câncer colorretal. Arq. Gastroenterologia – FAPESP 2006;43(1). Disponível em: <https://www.scielo.br/lj/ag/a/VXTX3vTigy65vhkjiMKkQ3b/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 10 de novembro de 2023.

MAGALHÃES, Geraldo Magela et al. Atualização em papiloma vírus humano–Parte I: epidemiologia, patogênese e espectro clínico. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)**, v. 96, n. 1, p. 1-16, 2021. Disponível em: [https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-Atualizacao-em-papiloma vir u s-humano-articulo-S2666275220303672](https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-Atualizacao-em-papiloma-vir-u-s-humano-articulo-S2666275220303672). Acesso em 18 de novembro de 2023.

MELO, Cesar; UTAGAWA, Maria. Expressão imuno-histoquímica dos biomarcadores p16 e Ki-67 na lesão intraepitelial cervical de alto grau: revisão de estudos. Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2021. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/expressao-imuno-histoquimica-dos-biom-arca-do-res-p16-e-ki-67-na-lesao-intraepitelial-cervical-de-alto-grau-revisao-de-estudos/>. Acesso em: 14 de setembro de 2023.

MELO, Yara. Biomarcadores moleculares na progressão da lesão precursora para o câncer do colo uterino. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2018. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/327-biomarcadores-moleculares-na-progressao-da-lesao-precursora-para-o-cancer-do-colo-uterino>. Acesso em: 14 de setembro de 2023.

MUNHOZ, Natália Gaspar et al. O uso dos marcadores moleculares (p16, Ki-67 e E-Caderina) em biópsias uterinas cervicais. 2009. Disponível em: https://btd.famerp.br/bitstream/tede/525/2/NataliaGasparMunhoz_dissert.pdf Acesso em: 16 de setembro de 2023.

MUNIZ A, Correa C. Patologia gástrica [internet]. Porto: Universidade do Porto; 2009. Disponível em: https://pt.slideshare.net/claudiapintocorreia/patologia-gstricaAna_Muniz. Acesso em 01 de novembro de 2023.

NASCIMENTO, Ícaro Pedro do. Estudo prospectivo da expressão da proteína p16 por imuno-histoquímica em câncer de mama. 2023. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/52090/1/DISSE_RTA_%c3%87%c3%83O%20%c3%8dcaro%20Pedro%20do%20Nascimento.pdf. Acesso em: 05 de outubro de 2023.

NAUD, P. et al. História da colposcopia: do invento de Hinselmann aos ensaios clínicos atuais. Revista Femina, v. 34, n. 9, p. 597-605, 2006. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/20624/000645758.pdf>. Acesso em: 02 de novembro de 2023.

OLUSOLA, Patti; BANERJEE, Hirendra Nath; PHILLEY, Julie V.; DASGUPTA, Santanu. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. Cells, [S.L.], v.8, n. 6, p. 622, 21 jun. 2019. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/cells8060622> Acesso em: 15 de outubro de 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Câncer cervical: dados e números. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Acesso em: 20 de setembro de 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. SAÚDE REPRODUTIVA et al. Controle abrangente do câncer cervical: um guia para práticas essenciais. Organização Mundial da Saúde, 2006. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953eng.Pdf?sequen>. Acesso em 15 de outubro de 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Controle integral do câncer do colo do útero. Guia de práticas essenciais. Washington, DC: OPAS, 2016. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31403/9789275718797-por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 02 de novembro de 2023.

PIATO, José Roberto Morales et al. Metástase oculta em linfonodo sentinela no câncer de mama em estádios iniciais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, p. 432-436, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000900002>. Acesso em 04 de dezembro de 2023.

PITOL, Bruna Caroline Vieira. Análise da expressão das proteínas p16, p53 e L1/HPV nas lesões intraepiteliais cervicais. 2012. Disponível em: <file:///C:/Users/home/Downloads/DISSERTA%20%87%20%83O%20An%20%20A1liseExpress%20%20A3oProte%20%20ADnas.pdf>. Acesso em 18 de novembro de 2023.

PONTES, Catharine de Araújo Crisóstomo. Perfil imunocitoquímico das proteínas Ki-67 e TOPII α em pacientes com anormalidades cervicais. 2017. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/25019/1/DISSERTA%20%87%20%83O%20Catherine%20de%20Ara%20%20Cris%20%20b3stomo%20Pontes.pdf>. Acesso em: 19 de outubro de 2023.

PRATI, B; MARANGONI, B; BOCCARDO, E. Human papillomavirus and genome instability: from productive infection to cancer. Clinics, [S.L.], v. 73, n. 1, p. 2, 9 out. 2018. Fundação Faculdade de Medicina. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2018/e539s>. Acesso em 16 de outubro de 2023.

RÉGO, Maria Daiane Queiroz. **Prevalência de infecção pelo HPV: fatores associados às alterações do exame citopatológico do colo uterino** . 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/48657/1/DAIANE-PRONTO_FORMATADO_100.pdf. Acesso em 18 de novembro de 2023.

RAVEN, P. H., JOHNSON, G. B., MASON, K. A., LOSOS, J. B., SINGER, S. R. (2014). Cancer is a failure of cell cycle control. *Biology*, 10th ed., AP ed., pp. 202-204. New York, NY: McGraw-Hill.

REZENDE, Emily Veloso et al. A importância do exame papanicolau para prevenção do câncer colo uterino. *Revista Saúde-UNG-Ser*, v. 10, n. 1 ESP, p. 107, 2017. Disponível em: <http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/2716> . Acesso em: 20 de setembro de 2023.

ROSA, M. I. et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Caderno de Saúde Pública*, v. 25, n. 5, p. 953- 964, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000500002>. Acesso em 16 de outubro de 2023.

SALAZAR, Andre Lopes et al. Avaliação das expressões dos marcadores tumorais GLUT-1, Hexoquinase-II, Ki-67, p53, p16 com 18F-FDG PET/CT em pacientes com Câncer de Pênis. 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/47022/3/Salazar%20tese%20REVISAO%20FINAL.pdf> . Acesso em 18 de novembro de 2023.

SALLES, Marcio de Almeida et al. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, p. 213-222, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/XFGyg5KgZhniWw5vkvFN6vC/?lang=pt&format=html> . Acesso em 04 de dezembro de 2023.

SAWAYA, G.F.; MCCONNELL, K.J.; KULASINGAM, S.L.; et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med*, v.349, p.1501–09, 2003. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa_035419?ArticleTools=true. Acesso em 11 de outubro de 2023.

SCHIFFMAN, M.; KJAER, S.K. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*, v.31, p.14-9, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003476>. Acesso em 10 de outubro de 2023.

SELLORS JW, SANKARANARAYANAN R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/doc/Colposcopymanual.pdf>. Acesso em 15 de outubro de 2023.

SILVA, Terezinha Tenório da et al. Identificação de tipos de papilomavirus e de outros fatores de risco

para neoplasia intra-epitelial cervical. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 28, p.285-291,2006. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbgo/a/WGw7QRyMD6C_N8jLp_gtZ8_9_3c/. Acesso em: 30 de outubro de 2023.

SILVA, Viviane Rodrigues da et al. O impacto da marcação imuno-histoquímica para p16 e Ki-67 na reprodutibilidade diagnóstica das biopsias do colo uterino. 2017. Tese de Doutorado. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/25222/Viviane_silva_iff_mest_2017.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 19 de outubro de 2023.

SOLOMON, D.; BREEN, N.; MCNEEL, T. Cervical cancer screening rates in the United States and the potential impact of Implementation of screening guidelines CA. *Cancer J Clin*; 57:105-11, 2009. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/canjclin.57.2.105>. Acesso em 18 de outubro de 2023.

SOUTO, Rafael et al. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Goiania, v. 2, n. 51, p. 155-160, maio 2005. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1975/1203>. Acesso em 10 de outubro de 2023.

STOLER, M.H. Human papillomavirus biology and cervical neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*, v.127, p.935-939, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.5858/2003-127-935-HPBACN>. Acesso em 11 de outubro de 2023.

STRICKLER, H.D.; BURK, R.D.; FAZZARI, M.; et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency viruspositive women. *J Natl Cancer Inst*, v.97, p.577–86, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji073>. Acesso em 11 de outubro de 2023.

TANG, W.K. Oncogenic human papillomavirus infection: epidemiology in local high-risk women. *Hong Kong Dermatol Venereol Bulletin*, 10 (4): 160-163, 2002. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=f0eebd7a87e18f8d074f0213673728ccedda8450>. Acesso em 15 de outubro de 2023.

TERMINI, Lara; VILLA, Luisa Lina. Biomarcadores na triagem do câncer do colo uterino. *Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases*, v. 20, n. 2, p. 125-131, 2008. Disponível em: <https://www.bjstd.org/revista/article/view/936>. Acesso em: 5 de setembro de 2023.

VOGELSTEIN, B.; SUR, S.; PRIVES, C. (2010). p53: the most frequently altered gene in human cancers. *Nature Education*, 3. Disponível em: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/p53-the-most-frequently-altered-gene-in-14192717>. Acesso em 10 de outubro de 2023.

VOUSDEN, K. H.; PRIVES, C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell*, Maryland Heights, v. 137, n. 3, p. 413-431, 2009. Disponível em: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2809%2900459-0>. Acesso em 10 de novembro de 2023.

WALKER, P. et al. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics and Gynecology*, v. 101, n. 1, p. 175-177, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/S0029784402025814/first-page-pdf>. Acesso em 18 de outubro de 2023.