



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE ENFERMAGEM**

ANNE WIRGINNE DE LIMA RODRIGUES

**ANÁLISE DE NOVOS DADOS SOBRE O HPV COM A PROSPECÇÃO DAS
INTERAÇÕES GENÉTICAS NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO E A ATUAÇÃO
DO ENFERMEIRO.**

CUITÉ-PB

2023

ANNE WIRGINNE DE LIMA RODRIGUES

**ANÁLISE DE NOVOS DADOS SOBRE O HPV COM A PROSPECÇÃO DAS
INTERAÇÕES GENÉTICAS NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO E A ATUAÇÃO
DO ENFERMEIRO.**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à
Coordenação do Curso de Bacharelado em Enfermagem
da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG,
como exigência obrigatória para obtenção do título de
Bacharel em Enfermagem.

Orientador: Prof Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos

CUITÉ-PB

2023

R696a Rodrigues, Anne Wirginne de Lima.

Análise de novos dados sobre o HPV com a prospecção das interações genéticas no câncer do colo do útero e a atuação do enfermeiro. / Anne Wirginne de Lima Rodrigues. - Cuité, 2023.
41 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos".
Referências.

Câncer de colo. 2. Neoplasias do colo do útero. 3. Papillomavirus humano. 4. Genes p53. 5. Genes ras. 6. HOV. 7. Atuação do enfermeiro - HPV. I. Santos, Igor Luiz Vieira de Lima. II. Título.

CDU 616-006.04:618.146(043)

**ATA DA DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE
ENFERMAGEM, REALIZADA EM 19 DE OUTUBRO DE 2023.**

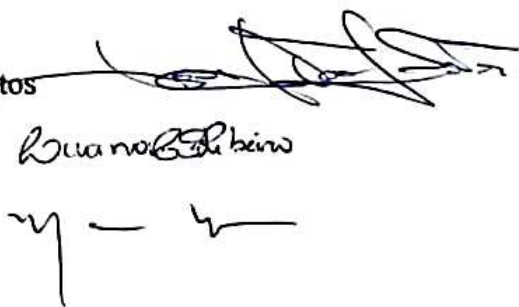
CANDIDATO: ANNE WIRGINNE DE LIMA RODRIGUES. BANCA EXAMINADORA: Prof. Dr. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS, Orientador e Presidente da Banca; Profa. Dra. LUANA CARLA SANTANA RIBEIRO, Membro Titular, UFCG; Prof. Dr. MARCUS JOSÉ CONCEIÇÃO LOPES, Membro Titular, UFCG. TÍTULO DO TCC: **ANÁLISE DE NOVOS DADOS SOBRE O HPV COM A PROSPECÇÃO DAS INTERAÇÕES GENÉTICAS NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO E A ATUAÇÃO DO ENFERMEIRO.** HORA DE INÍCIO: 19h – LOCAL: SALA G02 Em sessão pública, após exposição de 25 minutos, o candidato foi arguido oralmente pelos membros da banca examinadora, tendo demonstrado suficiência de conhecimento e capacidade de sistematização, no tema do seu TCC, obtendo nota 10. Face à aprovação, declara o presidente da Banca, achar-se o examinado, legalmente habilitado a aprovação na disciplina de TCC II, cabendo ao professor da disciplina de TCC II, providenciar o registro da nota e a sua consolidação no histórico individual do aluno. Na forma regulamentar, foi lavrada a presente ata, que é assinada por mim, professor orientador IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS, e os membros da Banca Examinadora. Cuité - PB, 19, outubro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.– Orientador – Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Profa. Dra.– Titular – Luana Carla Santana Ribeiro

Prof. Dr.– Titular – Marcus José Conceição Lopes



2 APROVAÇÃO

2.1. Segue a presente Ata de Defesa de TCC do candidato ANNE WIRGINNE DE LIMA RODRIGUES, assinada eletronicamente pela Comissão Examinadora acima identificada.

2.2. No caso de examinadores externos que não possuam credenciamento de usuário externo ativo no SEI, para igual assinatura eletrônica, os examinadores internos signatários certificam que os examinadores externos acima identificados participaram da defesa de TCC e tomaram conhecimento do teor deste documento.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer do colo do útero (CCU) possui grande impacto na mortalidade por neoplasia no mundo. Ele possui grande influência genética e a compreensão sobre esta patologia pode prevenir, e com o tratamento adequado, desacelerar o seu processo evolutivo, influenciando até na sua detecção precoce. **OBJETIVO:** O objetivo geral do trabalho é entender a influência genética dos genes envolvidos nas vias de progressão do câncer do colo do útero. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A metodologia empregada para esta pesquisa trata-se de um estudo tecnológico e exploratório, bem como de revisão bibliográfica em bancos de dados bibliográficos e genéticos como instrumento para o entendimento dos fatores genéticos associados com esse acometimento. **RESULTADOS:** O uso de ferramentas de bioinformática nos possibilita abordar melhor a temática, já que estamos falando de um distúrbio de desenvolvimento lento que pode progredir de forma assintomática nos estágios iniciais e, em casos mais avançados, para sangramento vaginal intermitente ou pós-coito, corrimento vaginal anormal e dor abdominal com desconforto urinário ou intestinal. Com os principais genes: TP53, Cdx2, KRAS e BRCA2. Ao analisar e prospectar melhor esses genes, é possível procurar meios de reduzir a taxa de câncer e, além disso, é possível entender como fatores genéticos e hormonais influenciam para uma melhor resposta ao tratamento e possíveis prevenções que melhorem a expectativa e qualidade de vida. Geralmente causada por influências multifatoriais onde ambiente, fatores genéticos e epigenéticos são seus principais precursores. **CONCLUSÃO:** Assim, nos últimos anos houve uma identificação de genes potencialmente influenciadores no CCU. E com isso se faz necessário se aprofundar, organizar e entender os conhecimentos sobre esta patologia, pois é de etiologia bastante complexa e variada com muitos genes envolvidos e com altas taxas de incidência e prevalência no Brasil e no mundo.

Palavras-Chave: Neoplasias do colo do útero, Papillomavirus Humano, Genes p53, Genes ras, Papel do Profissional de Enfermagem.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cervical cancer (CC) has a major impact on mortality from neoplasia worldwide. It has a great genetic influence and understanding this pathology can prevent it, and with appropriate treatment, slow down its evolutionary process, even influencing its early detection. **OBJECTIVE:** The general objective of the work is to understand the genetic influence of genes involved in the progression pathways of cervical cancer. **MATERIALS AND METHODS:** The methodology used for this research is a technological and exploratory study, as well as a bibliographic review in bibliographic and genetic databases as a tool for understanding the genetic factors associated with this condition. **RESULTS:** The use of bioinformatics tools allows us to better address the issue, since we are talking about a slowly developing disorder that can progress asymptotically in the early stages and, in more advanced cases, to intermittent vaginal or post-coital bleeding, abnormal vaginal discharge and abdominal pain with urinary or intestinal discomfort. With the main genes: TP53, Cdx2, KRAS and BRCA2. By better analyzing and prospecting these genes, it is possible to look for ways to reduce the rate of cancer and, in addition, it is possible to understand how genetic and hormonal factors influence a better response to treatment and possible preventions that improve life expectancy and quality of life. Generally caused by multifactorial influences where environment, genetic and epigenetic factors are its main precursors. **CONCLUSION:** Thus, in recent years there has been an identification of genes potentially influencing CC. Therefore, it is necessary to deepen, organize and understand knowledge about this pathology, as it has a very complex and varied etiology with many genes involved and with high incidence and prevalence rates in Brazil and around the world.

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms, Human Papillomavirus Viruses, Genes p53, Genes ras, Nurse's Role.

AGRADECIMENTOS

Começar primeiramente agradecendo a Deus, pelo dom da vida e por me permitir chegar até aqui. Dando forças para sempre continuar o processo e fazendo seguir em frente.

A toda minha família, pelo apoio e ensinamentos que me fizeram chegar onde estou. Em especial minha Mãe, Irmãos e ao meu pai, meu maior incentivador de todos meus passos, por saber que sempre teria alguém por mim. Por toda dedicação e amor nessa fase tão difícil que é estar longe de casa.

Aos meus amigos Quézia, Yhasmym, Jayana, Victória, Matteus, Felipe, Carol, Mirelly, Maria Clara, Nephtys e Bárbara que sempre foram sinônimo de Família, por todos os momentos de alegrias e tristezas, grupos de estudos e momentos descontraídos, minha eterna gratidão e carinho por esses 5 anos de companheirismo, amor, cuidado, conselhos e admiração.

A BASE (Biotecnologia Aplicada à Saúde e Educação), em especial ao meu orientador Igor Luiz que sempre esteve disposto a me incentivar na jornada acadêmica, mesmo com todas as dificuldades impostas. Obrigada por toda confiança e estímulo, a você minha admiração e gratidão.

A Banca Examinadora, Luana Carla e Marcus José, por aceitarem o convite para contribuir com este trabalho. Como também a Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, em especial ao Centro de Educação e Saúde – CES, por me acolher e ensinar tanto durante estes anos. E a todos os funcionários, professores e amigos feitos neste campo tão receptivo.

À todos que direta ou indiretamente contribuíram para minha formação acadêmica, minha eterna gratidão!

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	3
Geral	3
Específicos	3
MATERIAIS E MÉTODOS	3
Metodologia Geral de Pesquisa	3
Análises das Sequências Envolvidas com o Câncer do Colo do Útero	5
RESULTADOS E DISCUSSÕES	6
Conhecendo o Câncer do Colo do Útero	6
Sorotipos de HPV e Taxonomia	10
Interações e Genes Envolvidos o Câncer do Colo do Útero	19
Detalhamento do Gene TP3	20
Rastreamento do Câncer de Colo de Útero no Brasil	27
Enfermagem em Genética e Genômica	29
CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

INTRODUÇÃO

O termo câncer abrange mais de 100 tipos diferentes de doenças malignas que se caracterizam pelo crescimento celular desordenado que pode invadir tecidos adjacentes ou órgãos distantes. Essas células se dividem rapidamente, muitas vezes de forma agressiva e incontrolável, levando à formação de tumores que podem se espalhar para outras áreas do corpo (INCA, 2022).

O Câncer do Colo Uterino (CCU), também chamado de Câncer Cervical, é caracterizado por uma proliferação desordenada de células epiteliais que revestem o útero, com danos aos tecidos subjacentes, o estroma, e a capacidade de obter acesso a estruturas e órgãos adjacentes ou distantes. Os carcinomas invasivos do colo do útero dividem-se principalmente em dois grupos principais, cuja classificação depende das células epiteliais envolvidas: o carcinoma espinocelular, que afeta o epitélio escamoso e é o tipo mais comum (correspondendo a 90% dos casos), e o adenocarcinoma, o tipo mais raro e que afeta o epitélio glandular (cerca de 10% dos casos) (BRASIL, 2013).

Ainda que seja uma doença evitável e curável com potencial de ser erradicada, até agora é considerada uma questão de saúde pública no Brasil e no mundo. Conforme a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) ocorrem mais de 570 mil novos casos e uma estimativa de 311 mil mortes anualmente, com uma média de 85% ocorrendo em regiões menos desenvolvidas do globo (Gurgel, et al., 2019). Quando falamos em CCU, no Brasil, foram estimados cerca de 16.710 novos casos. E em análise regional, este é o primeiro mais incidente na região Norte (26,24/100 mil) e o segundo nas regiões Nordeste (16,10/100 mil) e Centro-Oeste (12,35/100 mil). Já na região Sul (12,60/100 mil) ocupa a quarta posição e, na região Sudeste (8,61/100 mil), a quinta posição (INCA, 2019).

O câncer cervical muitas vezes é causado por infecção persistente do colo do útero com os sorotipos 16 e 18 do Papilomavírus Humano (HPV). Apresentando a maior incidência de alterações celulares que podem evoluir para câncer. Essa infecção é diagnosticada por meio de um exame preventivo (chamado de Papanicolau) e na maioria dos casos, nos estágios iniciais, é tratável. A incidência e a mortalidade por câncer são influenciadas por razões clínicas e socioeconômicas, relacionadas ao estilo de vida e às condições de vida das mulheres, à disponibilidade e qualidade dos cuidados prestados pelos serviços de saúde (Ribeiro; Rockembach, 2021).

Desta forma os principais fatores de risco associados ao seu desenvolvimento são os seguintes: tabagismo, iniciação sexual prematura, múltiplos parceiros sexuais, casos de infecções sexualmente transmitidas (tanto da mulher como de seu parceiro), nascimentos múltiplos, uso de contraceptivos orais e histórico de displasia prévia escamosa da vulva ou vagina e casos na família com neoplasia (INCA, 2022).

O Programa Nacional afirma que por meio da Atenção Primária à Saúde (APS), que ocorrem as ações com gestão participativa, mediante a democracia, trabalho em equipe, ações de promoção e proteção da saúde, prevenção de doenças, diagnóstico, tratamento, reabilitação e manutenção da saúde nos níveis coletivo e individual. Assim como responsabilidade pela saúde e bases geográficas. Seu papel é desenvolver ações de prevenção do câncer do colo do útero por intervenção da educação em saúde continuada, vacinação de populações designadas e acompanhamento para detecção precoce da neoplasia e de suas lesões precursoras. Já na atenção secundária e terciária são as responsáveis últimas pelo processo de encaminhamento e pela continuidade necessária do cuidado para garantir a integralidade da atenção na rede de atenção à saúde (RAS) para o controle do câncer do colo do útero, dependendo do planejamento, organização dos gestores locais do SUS e decisões e decisões, formando sua equipe técnica.

Onde entra a figura do profissional enfermeiro, como ponte de ligação entre a APS e a população. Este que através do contato direto, mobiliza as mulheres na atenção básica e gera interesse em consultas regulares sobre a inspeção do rastreamento oportunista. Logo, este fica a frente das educações em saúde, estratégias de prevenções, realização do exame preventivo, questões de vacinações e acompanhamento de novos casos. Portanto, é necessário realizar uma prevenção qualificada, capacitar profissionais que atendam a essa necessidade, realizar uma busca ativa para atender o público de forma qualificada e eficiente, e além de proporcionar às mulheres mais conhecimento sobre a patologia (Dias *et al.*, 2021).

E para melhores resultados o Ministério da Saúde recomenda que toda mulher sexualmente ativa entre 25 e 64 anos faça um check-up preventivo anual. Isso é feito a cada três anos após dois testes consecutivos com resultados negativos para displasia ou neoplasia cervical. O risco cumulativo de desenvolver uma patologia de referência foi substancialmente reduzido após um resultado negativo e essa redução foi mantida nos cinco anos subsequentes (Souza; Costa, 2015).

Assim, este trabalho se justifica pela necessidade de novos estudos á cerca da influência genética e quais genes interferem neste processo. Como também, pela urgência de

informações sobre este assunto, pois há carência de conhecimento sobre os fatores de risco associados ao câncer do colo do útero e o que influenciam diretamente na evolução desta doença. Já que o objetivo da atenção primária é reduzir a morbidade e mortalidade por CCU, este estudo teve como objetivo também investigar o papel do enfermeiro na prevenção do CCU e a importância de suas ações em torno do tema, pois é um problema de saúde pública e com significância na epidemiologia.

OBJETIVOS

Geral

- Compilar e analisar novos dados sobre o HPV e prospectar a interação de novos genes envolvidos com o câncer do colo do útero e a atuação do enfermeiro nesse contexto.

Específicos

- Compilar novas informações sobre o HPV e construir novos modelos e tabelas com base em informações de bioinformática.
- Identificar interações gênicas que podem estar associadas com a presença e progressão do HPV no Câncer do Colo do Útero.
- Analisar como as estratégias corretas podem ser empregadas pelos enfermeiros para o aconselhamento genético básico sobre esta desordem.

MATERIAIS E MÉTODOS

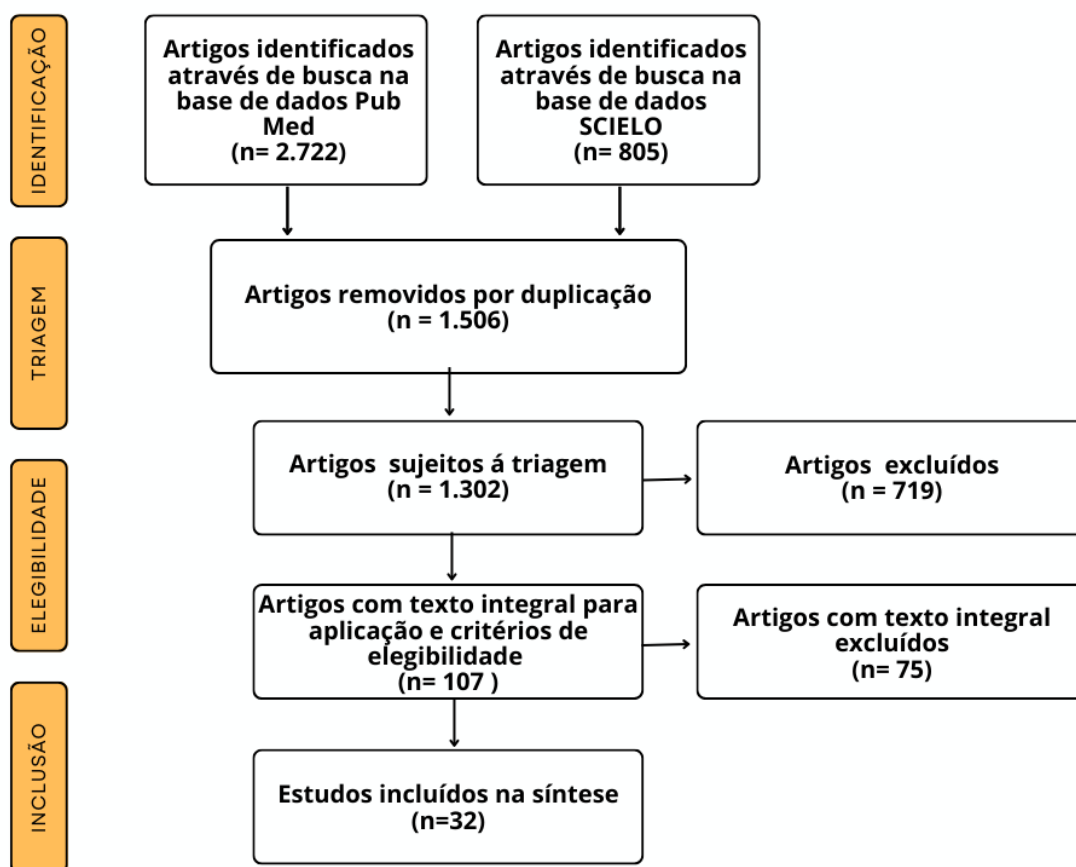
Metodologia Geral de Pesquisa

A metodologia baseou-se em um estudo exploratório com potencial tecnológico com características qualitativas e quantitativas como ferramenta subsidiária de informações essenciais para atingir os objetivos propostos. Foram utilizadas técnicas padronizadas de coleta de dados utilizando como base os bancos de dados de informações genéticas, assim como também o uso de sistemas de informações nacionais como o Sistema de Informação do Controle do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO). E ainda utilizando uma busca exploratória narrativa da literatura, com ajuda dos Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) para a identificação do tema, elaboração da questão norteadora, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de estudos, identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, análise e interpretação dos resultados e apresentação da síntese da revisão.

Nesses bancos foram identificados artigos tratando a respeito do tema, bem como sobre as estratégias corretas que podem ser empregadas pelos enfermeiros para o aconselhamento genético básico sobre esta desordem. Na base de dados científicos PUB MED e SCIELO, consultada até o momento foram catalogados 3.527 artigos versando sobre o referido tema utilizando o termo “*Human Uterine Cervical Neoplasms*”, destes foram selecionados os artigos mais recentes e representativos da influência genética sobre o tema.

Com isso, Os critérios de inclusão definidos foram: publicações que forneçam informações de acordo com os objetivos propostos neste trabalho, artigos que forneçam uma estrutura de texto completa disponível na plataforma de pesquisa e pesquisas científicas dos últimos 10 anos. Além de referências e pesquisas científicas priorizadas, por publicações com dados qualitativos condizentes com os objetivos propostos. Dessa forma, foram excluídos do estudo os trabalhos que não atendessem aos critérios de inclusão estabelecidos, artigos de opinião e cartas ao editor, que divergiam do objetivo proposto e os que apresentavam ausência de dados a serem extraídos, resultados redundantes ou repetidos, artigos antigos com mais de 10 anos, artigos de revisões de literatura, monografias, teses e dissertações e pesquisas que não abordassem relação com o tema proposto.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão adaptado do PRISMA.



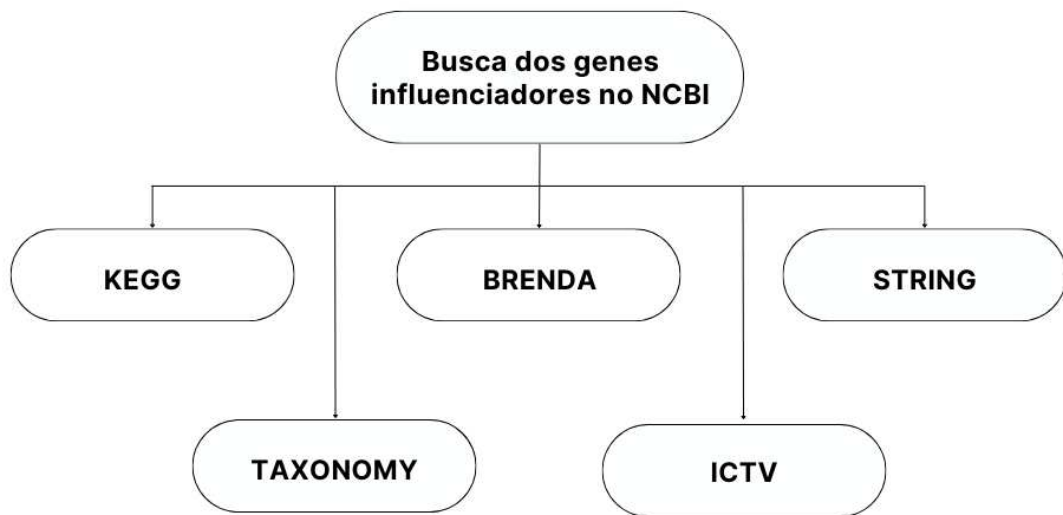
Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Análises das Sequências Envolvidas com o Câncer do Colo do Útero

Os genes envolvidos com o câncer do colo do útero foram selecionados utilizando ferramenta de bioinformática e busca implícita no site do NCBI onde os genes foram identificados para câncer nos Bancos de Dados GenBank (NCBI – *National Center for Biotechnology Information*) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) e nos bancos de dados das vias bioquímicas (KEGG – *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) (<http://www.genome.jp/kegg/>) e em bases de enzimas (BRENDA – *The Comprehensive Enzyme Information System*) (<https://www.brenda-enzymes.org/index.php>) e para análises de interações em redes binárias e relações morfofuncionais de influências enzimáticas está sendo utilizado o (STRING – *Interaction Network*) (https://string-db.org/cgi/input.pl?sessionId=j1pdzCzBqhTE&input_page_show_search=on). Como também o uso do TAXONOMY (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>) para empregabilidade da análise pormenorizada e esquemática da taxonomia do HPV e utilização do ICTV VIRUS (<https://ictv.global/report/chapter/papillomaviridae/papillomaviridae>) para renderização atômica de um capsídeo do papilomavírus.

Após pesquisados, encontrados e catalogados os genes foram analisados um a um a respeito da sua influência no desenvolvimento do câncer do colo do útero e suas interações com o HPV. A partir daí foram selecionados os genes TP53, Cdx2, KRAS e BRCA2 para compor prioritariamente o escopo deste trabalho e a análise das interações de outros genes prioritários com o TP53.

Figura 2: Esquema das bases de dados em genética.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

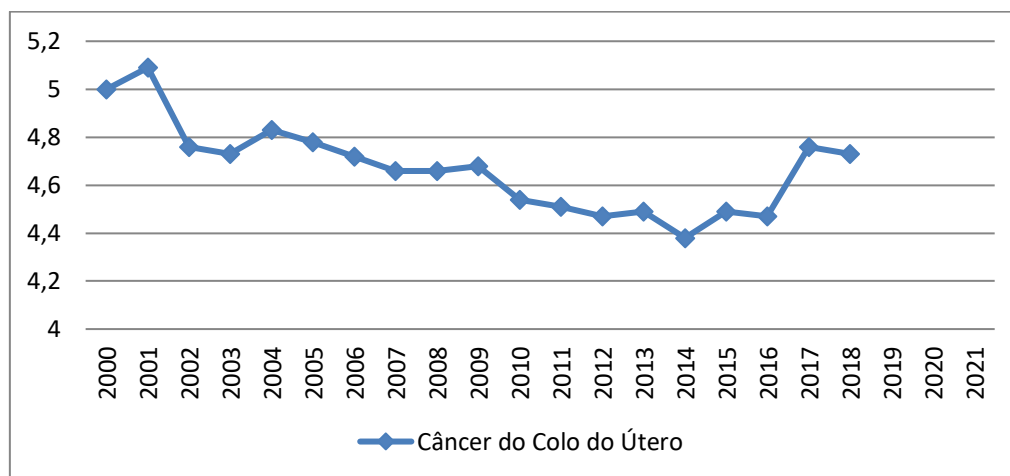
RESULTADOS E DISCUSSÕES

Conhecendo o Câncer do Colo do Útero

Sendo uma doença com história natural conhecida, de evolução lenta, passível de rastreamento, detecção precoce e tratamento, com bom prognóstico. É o quarto tipo de câncer mais comum e a quarta causa mais frequente de morte por câncer entre as mulheres no mundo, com 570 mil casos novos e 311 mil óbitos estimados em 2018. O Brasil apresenta valores intermediários de incidência e mortalidade em relação ao cenário mundial, englobando aspectos de países ricos e pobres. Para cada ano do triênio 2020-2022 são esperados 15,4 casos a cada 100 mil mulheres. O rastreamento tem um alto potencial de salvar vidas, bem como de limitar os custos e encargos nos sistemas de saúde. No entanto, esse câncer representa ainda um importante desafio para os gestores na área da saúde pública, em especial nos países menos desenvolvidos, que concentram 83% dos casos e 86% dos óbitos por CCU do mundo, evidenciando uma forte associação entre baixos índices de desenvolvimento humano e ausência e ou dificuldade ao diagnóstico precoce e tratamento

(Ferreira *et al.*, 2022). Como retratado no Gráfico 1, onde aborda as taxas de incidência e mortalidade destas neoplasias.

Gráfico 1 – Taxa de mortalidade do Câncer do colo do útero em 2021, ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000 mulheres, Brasil, entre 2000 e 2021.



Fonte: Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM, 2023.

Os valores intermediários se justificam por na maioria dos casos, este câncer ocorrer lentamente, passando por estágios pré-clínicos detectáveis e tratáveis. As taxas de incidência e o número estimado de novos casos são importantes na avaliação da gravidade do surto doenças na área e planejar ações locais. Assim, ainda em 2022, são esperados 16.710 novos casos, o equivalente a um risco de 15,38 casos por 100 mil mulheres (INCA, 2022).

O exame histopatológico do colo do útero é considerado o “padrão ouro” para o diagnóstico do CCU. Isto é essencial em caso de lesão. A colposcopia é benéfica em 85% dos casos de biópsia. A curetagem cervical e a biópsia por punch são procedimentos de amostragem que fornecem material que pode identificar a invasão do CC em tecidos adjacentes em 90% dos casos, mesmo que a citologia seja normal. O diagnóstico final e o estadiamento do câncer são determinados pelos resultados do exame histopatológico (Rodrigues *et al.*, 2020).

O epitélio normal do colo do útero é geralmente escamoso, com nucleoplasma e citoplasma espesso. Como sofre de infecção por HPV ou outros fatores de risco, pode evoluir para displasia leve ou neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I). Cerca de 60% das mulheres com NIC I apresentarão regressão espontânea, 30% podem persistir com a própria lesão, enquanto em outras mulheres menos de 10% evoluirão para NIC III, com progressão para câncer invasivo estimada em cerca de 1%. Se a doença progredir para três quartos da espessura epitelial, com a camada mais superficial preservada, temos displasia moderada ou NIC II. Na NIC III, a desordem é observada em todas as camadas. Essa confusão de camadas

é acompanhada por alterações celulares que variam de núcleos mais corados a padrões de divisão celular atípicos. Para saber a extensão da disseminação, usamos o que chamamos de estadiamento, que é o sistema que os especialistas usam que classifica a doença em estágios de 0 a IV (zero a 4). O câncer de colo de útero usa o sistema de estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), (INCA, 2016; BRASIL, 2012).

Além de aspectos relacionados à própria infecção pelo HPV (subtipo e carga viral, infecção única ou múltipla), outros fatores ligados à imunidade, à genética e ao comportamento sexual parecem influenciar os mecanismos ainda incertos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e a progressão para lesões precursoras ou câncer. Desta forma, o tabagismo, a iniciação sexual precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, a multiparidade e o uso de contraceptivos orais são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do colo do útero. A idade também interfere nesse processo, sendo que a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente (INCA, 2022).

O rastreamento preventivo do câncer do colo do útero (Papanicolau) é a principal estratégia para detectar lesões pré-cancerosas e fazer o diagnóstico da doença. A testagem pode ser realizada em postos de saúde públicos ou unidades de profissionais capacitados. De acordo com as diretrizes do INCA (2011), os serviços de saúde devem orientar sobre o que é e a importância dos exames preventivos, pois sua realização regular reduz a mortalidade por doenças. Também é descrito que o exame preventivo é indolor, simples e rápido. Deixando claro que pode ocorrer, no máximo, um pequeno desconforto, que será amenizado se a mulher conseguir relaxar e tiver boa técnica de exame. Sabe-se que o rastreamento efetivo, ele começa na anamnese, onde identificamos os fatores de riscos, abordados na tabela 1.

Tabela 1 – Os fatores de risco para o acometimento da neoplasia.

FATORES DE RISCOS PARA O CÂNCER DE COLO

- Idade precoce na primeira relação sexual
 - Multiplicidade de parceiros
 - História de infecções sexualmente transmitidas (da mulher e de seu parceiro)
 - Persistência da infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV)
 - Multiparidade
-

- Tabagismo ativo e passivo
- Alimentação pobre em alguns micronutrientes, principalmente vitamina C, beta caroteno e folato, e o uso de anticoncepcionais.

Fonte: INCA, 2016.

Através disso, as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero recomendam que o exame seja realizado a cada três anos, após dois exames anuais consecutivos sem alterações. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda uma cobertura de pelo menos 70% da população-alvo para que haja redução na morbimortalidade do câncer do colo do útero. No Brasil, ações de controle do câncer do colo do útero foram iniciadas com a implantação do Programa Atenção Integral à Saúde da Mulher (Paism) na década de 1980. Na década seguinte, em 1997, teve início o projeto Viva Mulher para organização do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino (PNCCCU). Para o monitoramento das ações, foi desenvolvido o Sistema de Informação do Controle do Câncer do Colo do Útero (Siscolo), que começou a ser utilizado nacionalmente em 1999 (Dias *et al.*, 2022). Onde surge a importância do entendimento da realização desse exame e que sua cobertura seja efetiva, como representado na tabela 2.

Tabela 2 – Quantidade de Exames por Ano de Competência segundo Colposcopia no período de 2006-2014 no estado da Paraíba.

Colposcopia	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
Insatisfatório	54	14	40	26	15	23	30	34	7	243
Anormal	1.648	718	1.075	785	624	1.270	1.420	1.051	372	8.963
Normal	337	103	235	91	77	222	377	231	67	1.740
TOTAL	2.039	835	1.350	902	716	1.515	1.827	1.316	446	10.946

Fonte: Sistema de Informações de Câncer (SISCAN), 2023.

O primeiro método de triagem no Brasil foi realizado por meio da citologia cervical, que estuda as células do colo do útero para determinar o grau de atividade biológica. Embora seja um exame de baixo custo, requer uma infraestrutura organizada e um processo rigoroso desde a coleta até o diagnóstico para obter resultados válidos. Quando os resultados da citologia cervical mudam ou são detectadas células anormais, a mulher é encaminhada para colposcopia. Caso seja encontrada alguma atipia colposcópica, é realizada biópsia (duas ou três amostras de tecido retiradas de áreas com alterações teciduais, definidas pelo teste de Schiller) para análise histopatológica (Silveira *et al.*, 2018).

Nessa perspectiva, destacamos dados da OMS que apontam para o fato de que entre 30% e 50% dos cânceres podem ser prevenidos, como é o caso do câncer de colo de útero. O Ministério da Saúde recomenda a realização de exames Papanicolau periódicos pelas mulheres, dentre outros procedimentos, a fim de diagnosticar possíveis manifestações do HPV e lesões pré-cancerosas. Embora métodos para a prevenção do câncer de colo uterino e para a detecção precoce dessa neoplasia estejam disponíveis no Brasil, e atinja cada vez mais um número maior de mulheres, a alta incidência desse tipo de câncer ainda é verificada no país (Carvalho; Costa; França, 2019).

Sorotipos de HPV e Taxonomia

A origem do Papilomavírus Humano ainda não é algo certo, estudos mais recentes já falam sobre ter esta origem no continente africano, e a partir daí a disseminação em outros continentes. Esta ideia se deu através da confirmação de estudos genéticos, como a filogenia molecular e sequenciamento de bases de DNA de ancestrais do continente africano com os recentes DNAs. Ainda se comenta sobre os vírus HPV- 16 e o HPV-18, ter sido fontes de novas variantes e por isso a influência ontogenética destes (Ross *et al.*, 2023).

Existem mais de 150 tipos diferentes de HPV, dos quais 40 podem infectar o trato genital. Destes, 12 são de alto risco e podem provocar cânceres em colo do útero, vulva, vagina, pênis, ânus e orofaringe e outros podem causar verrugas genitais. Há 15 HPVs de alto risco atualmente identificados, mas o HPV-16 sozinho representa quase 60% dos casos de câncer cervical, e o HPV-18, outros 10% dos casos; outros tipos de HPV contribuem individualmente para menos do que 5% dos casos. Os HPVs de alto risco também estão associados nos carcinomas de células escamosas que surgem em muitos outros locais, incluindo a vagina, a vulva, o pênis, ânus, tonsilas palatinas e outros locais da orofaringe (Cunha *et al.*, 2022). Como visto na tabela 3, a cada dia que se passa o número de sorotipos aumentam e conseqüentemente, a representação de riscos.

Tabela 3 – Atualmente existem 222 sorotipos catalogados de HPVs com presença em humanos. Gênero, Espécie e Sorotipos do Papiloma Vírus Humano estão descritos aqui, consultando e construindo a tabela com informações de bancos de dados, como o Taxonomy do NCBI.

Gênero	Espécie	Sorotipo	Total de Sorotipo em Cada Espécie
Alfa-papilomavírus	Alfapapilomavírus 1	Human papillomavirus 42	2

	Human papillomavirus type 32	
Alfapapilomavírus 10	Human papillomavirus 11 Human papillomavirus 13 Human papillomavirus 44 Human papillomavirus 74 Human papillomavirus type 55 Human papillomavirus type 6 Human papillomavirus type 6a Human papillomavirus type 6b Human papillomavirus type 6c Human papillomavirus type 6e Human papillomavirus type 6vc	11
Alfapapilomavírus 11	Human papillomavirus 73 Human papillomavirus type 177 Human papillomavirus type 34	3
Alfapapilomavírus 13	Human papillomavirus type 54	1
Alfapapilomavírus 14	Human papillomavirus 106 Human papillomavirus 71 Human papillomavirus type 90	3
Alfapapilomavírus 2	Human papillomavirus 117 Human papillomavirus 125 Human papillomavirus 160 Human papillomavirus 28 Human papillomavirus 29 Human papillomavirus 3 Human papillomavirus 77 Human papillomavirus 94 Human papillomavirus type 10 Human papillomavirus type 78 Human papillomavirus type XS2	11
Alfapapilomavírus 3	Human papillomavirus 102 Human papillomavirus 62 Human papillomavirus 72 Human papillomavirus type 72b Human papillomavirus 81 Human papillomavirus 83 Human papillomavirus 84 Human papillomavirus 86 Human papillomavirus 87 Human papillomavirus 89 Human papillomavirus type 114 Human papillomavirus type 61	12
Alfapapilomavírus 4	Human papillomavirus 27 Human papillomavirus type 27b Human papillomavirus 57 Human papillomavirus type 57b Human papillomavirus type 57c Human papillomavirus type 2 Human papillomavirus type 2a Human papillomavirus type 2c	8
Alfapapilomavírus 5	Human papillomavirus 51 Human papillomavirus 69 Human papillomavirus 82 Human papillomavirus type 26	4
Alfapapilomavírus 6	Human papillomavirus 30 Human papillomavirus 56 Human papillomavirus 66 Human papillomavirus type 53	4
Alfapapilomavírus 7	Human papillomavirus 18	10

		Human papillomavirus 39	
		Human papillomavirus 45	
		Human papillomavirus 59	
		Human papillomavirus 68	
		Human papillomavirus type 68a	
		Human papillomavirus type 68b	
		Human papillomavirus 85	
		Human papillomavirus 97	
		Human papillomavirus type 70	
	Alfapapilomavírus 8	Human papillomavirus 40	
		Human papillomavirus 43	4
		Human papillomavirus 91	
		Human papillomavirus type 7	
	Alfapapilomavírus 9	Human papillomavirus 31	
		Human papillomavirus 33	
		Human papillomavirus 35	
		Human papillomavirus type 35H	8
		Human papillomavirus 52	
		Human papillomavirus 58	
		Human papillomavirus 67	
		Human papillomavirus type 16	
Beta-papilomavírus	Betapapilomavírus 1	Human papillomavirus 105	
		Human papillomavirus 118	
		Human papillomavirus 12	
		Human papillomavirus 124	
		Human papillomavirus 14	
		Human papillomavirus type 14D	
		Human papillomavirus 143	
		Human papillomavirus 152	
		Human papillomavirus 19	
		Human papillomavirus 20	
		Human papillomavirus 21	
		Human papillomavirus 24	
		Human papillomavirus 25	25
		Human papillomavirus 36	
		Human papillomavirus 47	
		Human papillomavirus 5	
		Human papillomavirus 93	
		Human papillomavirus 98	
		Human papillomavirus 99	
		Human papillomavirus RTRX7	
		Human papillomavirus type 195	
		Human papillomavirus type 196	
		Human papillomavirus type 5b	
		Human papillomavirus type 8	
		Human papillomavirus V001/Slovenia/2010	
	Betapapilomavírus 2	Human papillomavirus 100	
		Human papillomavirus 104	
		Human papillomavirus FA75/KI88-03	
		Human papillomavirus 107	
		Human papillomavirus 110	
		Human papillomavirus 111	
		Human papillomavirus 113	24
		Human papillomavirus 120	
		Human papillomavirus 122	
		Human papillomavirus 145	
		Human papillomavirus 15	
		Human papillomavirus 151	
		Human papillomavirus 159	

		Human papillomavirus 17	
		Human papillomavirus 174	
		Human papillomavirus 22	
		Human papillomavirus 23	
		Human papillomavirus 37	
		Human papillomavirus 38	
		Human papillomavirus type 38b	
		Human papillomavirus 80	
		Human papillomavirus 9	
		Human papillomavirus type 182	
		Human papillomavirus type 209	
	Betapapilomavírus 3	Human papillomavirus 115	
		Human papillomavirus 75	4
		Human papillomavirus 76	
		Human papillomavirus type 49	
	Betapapilomavírus 4	Human papillomavirus type 92	1
	Betapapilomavírus 5	Human papillomavirus 150	
		Human papillomavirus type 185	3
		Human papillomavirus type 96	
Gamapapilomavírus	Gamapapilomavírus 1	Human papillomavirus 173	
		Human papillomavirus 205	
		Human papillomavirus 4	5
		Human papillomavirus 65	
		Human papillomavirus 95	
	Gamapapilomavírus 10	Human papillomavirus 121	
		Human papillomavirus 130	
		Human papillomavirus 133	
		Human papillomavirus 142	6
		Human papillomavirus 180	
		Human papillomavirus 191	
	Gamapapilomavírus 11	Human papillomavirus 126	
		Human papillomavirus 136	
		Human papillomavirus 140	
		Human papillomavirus 141	
		Human papillomavirus 154	10
		Human papillomavirus 169	
		Human papillomavirus 171	
		Human papillomavirus 181	
		Human papillomavirus 202	
		Human papillomavirus 230	
	Gamapapilomavírus 12	Human papillomavirus 127	
		Human papillomavirus 132	
		Human papillomavirus 148	
		Human papillomavirus 157	8
		Human papillomavirus 158	
		Human papillomavirus 165	
		Human papillomavirus 199	
		Human papillomavirus type 210	
	Gamapapilomavírus 13	Human papillomavirus 153	2
		Human papillomavirus type 128	
	Gamapapilomavírus 14	Human papillomavirus type 131	1
	Gamapapilomavírus 15	Human papillomavirus 135	
		Human papillomavirus 146	4
		Human papillomavirus 179	
		Human papillomavirus 192	
	Gamapapilomavírus 16	Human papillomavirus type 137	1
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus type 144	1

	17		
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus type 156	1
	18		
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus 162	
	19	Human papillomavirus 166	3
		Human papillomavirus type 161	
	Gamapapilomavírus 2	Human papillomavirus 200	
		Human papillomavirus type 48	2
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus 163	
	20	Human papillomavirus type 183	2
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus 167	
	21		1
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus 172	
	22		1
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus 175	
	23		1
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus 178	
	24	Human papillomavirus 197	2
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus 184	
	25		1
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus 187	
	26		1
	Gamapapilomavírus	Human papillomavirus 201	
	27		1
	Gamapapilomavírus 3	Human papillomavirus type 188	
		Human papillomavirus type 50	2
	Gamapapilomavírus 4	Human papillomavirus type 60	1
	Gamapapilomavírus 5	Human papillomavirus type 88	1
	Gamapapilomavírus 6	Human papillomavirus 103	
		Human papillomavirus 108	3
		Human papillomavirus type 101	
	Gamapapilomavírus 7	Human papillomavirus 109	
		Human papillomavirus 123	
		Human papillomavirus 134	
		Human papillomavirus 138	
		Human papillomavirus 139	
		Human papillomavirus 149	11
		Human papillomavirus 155	
		Human papillomavirus 170	
		Human papillomavirus 186	
		Human papillomavirus 189	
		Human papillomavirus 193	
	Gamapapilomavírus 8	Human papillomavirus 119	
		Human papillomavirus 147	
		Human papillomavirus 164	
		Human papillomavirus 168	6
		Human papillomavirus type 112	
		Human papillomavirus type 176	
	Gamapapilomavírus 9	Human papillomavirus 116	
		Human papillomavirus type 129	2
Mupapilomavírus	Mupapilomavírus 1	Human papillomavirus type 1a	1
	Mupapilomavírus 2	Human papillomavirus type 63	1
	Mupapilomavírus 3	Human papillomavirus 204	1
Nupapilomavírus	Nupapilomavírus 1	Human papillomavirus type 41	1
		TOTAL	222

Fonte: Construção Própria. Utilizando Dados do TAXONOMY, 2023, (Schoch *et al.*, 2020).

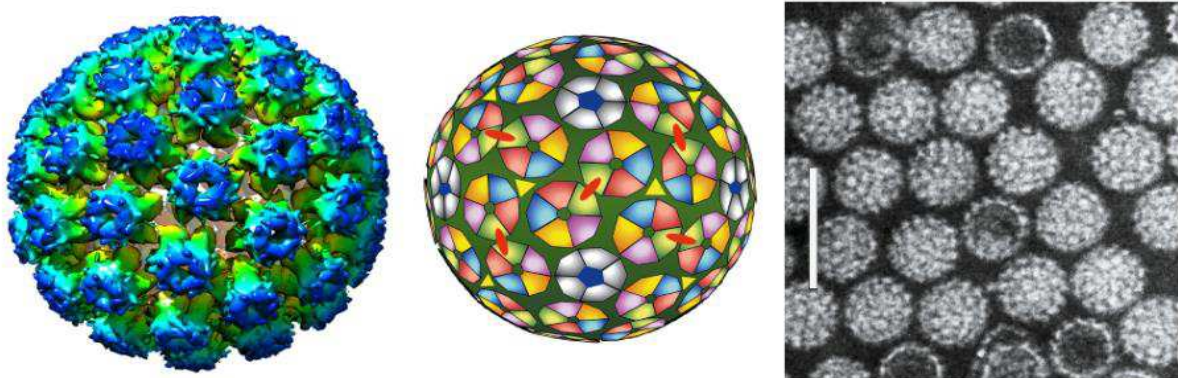
Na tabela acima são visualizados os 222 sorotipos de HPVs reconhecidos até o momento. Esta identificação é importante porque pode nos prevenir em como lidar com os potenciais agentes causadores de problemas de saúde na espécie humana. Isto é mais da metade dos 403 sorotipos catalogados para todas as espécies de HPVs presentes em primatas em geral, e também em alces, ovinos, bovinos, cães, gatos entre tantos outros animais que apresentam doenças relacionadas a esse vírus e seus sorotipos ou que atuam apenas como portadores. Não é de se surpreender em como a evolução pode fazer com que novos sorotipos possam saltar entre espécies e infectar o homem em algum momento, visto que ele possui contato íntimo com várias das espécies mencionadas. Isto não é nenhuma novidade, tendo como exemplo o SARS-Cov-2, conhecido popularmente como causador da COVID-19 e que tanto matou em 3 anos de pandemia. E a pergunta que tem tomado conta das mentes dos indivíduos da sociedade é, quando surgirá a próxima e o que será possível fazer. Com o conhecimento genético prévio e com as novas tecnologias ao alcance dos pesquisadores será possível saber a origem para assim ser possível lutar contra o problema.

O câncer é caracterizado pela proliferação celular descontrolada e anormalidades nos genes que regulam o ciclo celular. A ocorrência de tumores envolve principalmente dois tipos de genes: proto-oncogenes e genes supressores de tumor. Quando falamos em Proto-oncogenes como *rás* e *c-myc* estão associados à regulação da proliferação celular. E aqueles genes supressores de tumor como *Rb*, *TP53* e *p16INK4a* estão associados ao controle negativo do ciclo de divisão celular. Há evidências de que esses genes, quando alterados ou expressos de forma inadequada, podem induzir processos carcinogênicos. A inativação de genes supressores de tumor é um dos mecanismos genéticos mais comuns na transformação maligna (Braz *et al.*, 2022).

Sabe-se que 99,7% das neoplasias cervicais são causadas pelo papilomavírus humano (HPV). O carcinoma de células escamosas representa 60% a 80% desses tumores e o adenocarcinoma representa 10% a 20%. Outros cânceres representaram 1,1% a 6,1% e os sarcomas representaram menos de 1%. O HPV infecta células basais imaturas do epitélio escamoso em áreas de ruptura epitelial (Carvalho *et al.*, 2021). A junção escamocolunar não infecta as células escamosas maduras da superfície que revestem a ectocérvice, a vagina e a vulva. O estabelecimento da infecção pelo HPV nesses locais requer dano ao epitélio superficial para permitir o acesso viral às células imaturas na camada basal do epitélio (Cunha *et al.*, 2022).

O vírus do HPV apresenta um capsídeo icosaédrico, não revestido por envelope lipídico, com 72 capsômeros e 55 nm de diâmetro, onde se encontra o DNA de dupla fita, em disposição circular com aproximadamente 8 kb (8.000pb), que codifica um total de 10 proteínas. Cada genótipo viral é considerado único e existem diferenças entre as sequências de bases nitrogenadas observadas em algumas regiões deste vírus os quais são classificados em subtipos específicos de acordo com estas sequências (Igansi, 2019). Como representado na figura 3 abaixo.

Figura 3 – Papillomaviridae (Esquerda) Renderização atômica de um capsídeo do papilomavírus. Derivado de uma reconstrução de imagem de microscopia crioelétrica do papilomavírus humano tipo 16 com resolução de 4,5 Å e colorido de acordo com o esquema de coloração radial mostrado (PDB: 5KEP). (Centro) Diagrama esquemático representando os 72 capsômeros em um arranjo T=7 de um capsídeo do papilomavírus. A estrutura icosaédrica é composta apenas por capsômeros pentaméricos, totalizando 360 proteínas do capsídeo. (Direita) Micrografia eletrônica com contraste negativo de vírions do papilomavírus humano 1 (HPV1). A barra representa 100 nm.



Fonte: <https://ictv.global/report/chapter/papillomaviridae/papillomaviridae> (Van Dorslaer *et al.*, 2018).

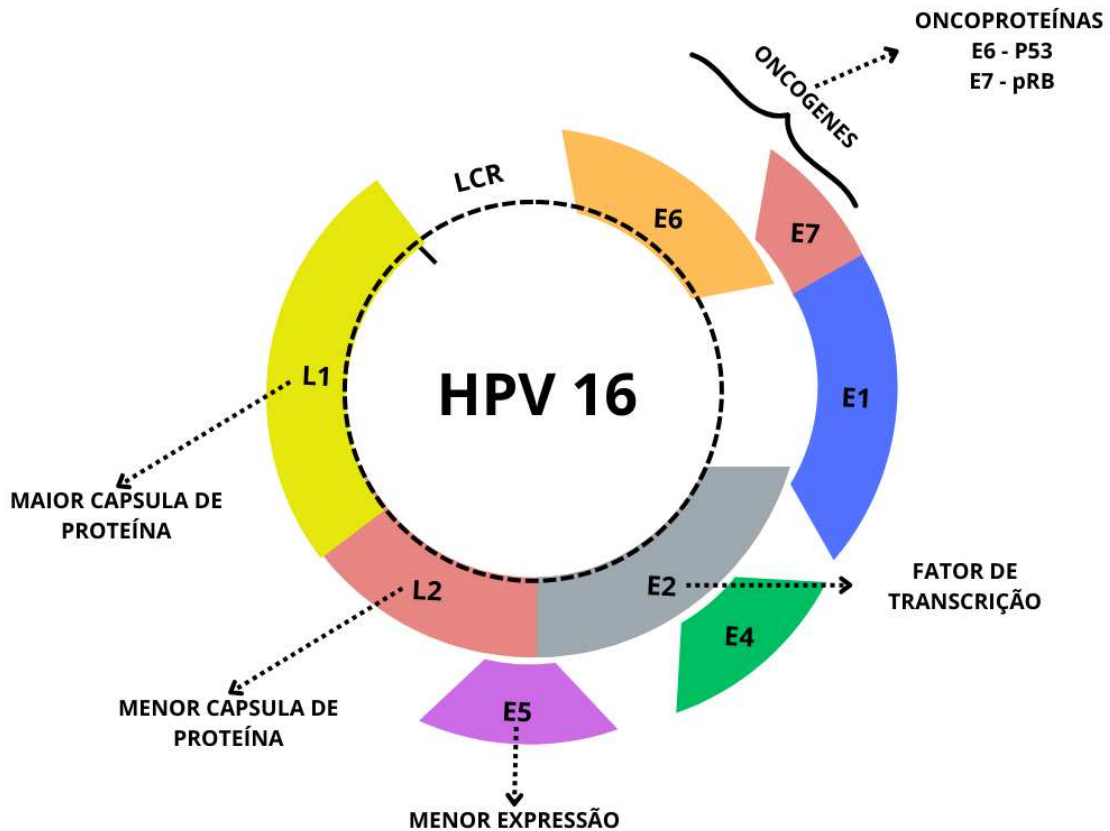
As células humanas são equipadas com mecanismos que controlam a divisão celular. Mutações no conteúdo genético dessas células podem superar essas defesas e levar à formação de câncer. Um desses mecanismos de ação é a apoptose, que ocorre quando componentes essenciais são danificados ou o controle sistêmico é desregulado. O desenvolvimento de células tumorais destina-se a iludir este mecanismo. Dentre suas múltiplas funções, a proteína p53 auxilia no início da apoptose, e sua inativação por mutações reduz as chances de eliminação de células geneticamente danificadas, iniciando o processo oncogênico. Outro mecanismo de controle da divisão celular limita o número de vezes que uma determinada célula pode se reproduzir. Nesse mecanismo, as pontas dos cromossomos

(telômeros) marcam o número de divisões e, no momento adequado, começam a envelhecer e morrer devido à ação da telomerase. A ativação dessa enzima induz a imortalização celular, evento essencial para a carcinogênese (Rivoire *et al.*, 2016).

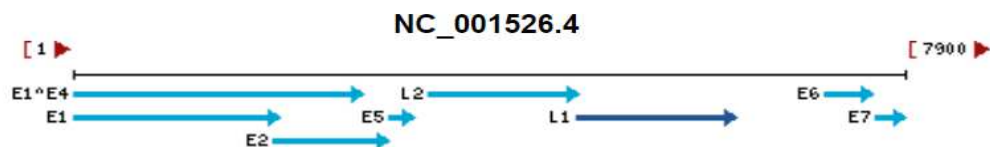
A integração de fatores influenciadores é considerada um pré-requisito para evolução maligna, e ocorre geralmente próxima aos sítios dos proto-oncogenes celulares. Assim, o genoma possui oito regiões conhecidas como ORFS (Open Reading Frames), um complexo de proteínas funcionais codificadas pelos genes precoces e tardios. A capacidade de o HPV agir como carcinógeno depende das proteínas virais E6 e E7, envolvidos na replicação e transcrição viral durante o estado episomal (DNA viral não integrado ao genoma hospedeiro), e estes são expressos imediatamente após a infecção da célula hospedeira pelo vírus (Igansi, 2019).

Eles interferem na atividade das proteínas supressoras de tumor que regulam o crescimento e a sobrevivência celular. Embora o HPV infecte células escamosas imaturas, a replicação viral ocorre durante a maturação das células escamosas. Normalmente, essas células mais maduras seriam paradas na fase G1 do ciclo celular, mas continuaram a progredir agressivamente ao longo do ciclo celular quando infectadas com o HPV, que usa o maquinário de síntese de DNA da célula hospedeira para replicar seu genoma. A proteína viral E7 liga-se à forma hipofosforilada (ativa) do RB e promove sua degradação pela via proteossômica, além de se ligar e inibir p21 e p27, dois inibidores de quinases dependentes de ciclina. A remoção desses controles não apenas aumenta a progressão do ciclo celular, mas também interrompe a capacidade da célula de reparar danos ao DNA. Esse defeito no reparo do DNA é exacerbado pela ligação das proteínas virais E6 dos subtipos de HPV de alto risco que se ligam à proteína supressora de tumores p53 e promovem sua degradação pela proteossomo. Além disso, a E6 aumenta a expressão da telomerase, que leva à imortalização celular. O efeito prático é o aumento da proliferação das células com propensão a adquirir mutações que podem resultar no desenvolvimento de câncer. Em contraste com os HPVs de alto risco, as proteínas E7 com baixo risco de HPV se ligam ao RB com baixa afinidade, enquanto as proteínas E6 de HPV de baixo risco não conseguem se ligar completamente à p53, e parecem desregular o crescimento e sobrevivência ao interferir com a via de sinalização Notch (Cunha *et al.*, 2022). Uma visão esquemática do genoma de um HPV modelo é demonstrada na figura 4.

Figura 4 – Caracterização do genoma do HPV16 baseando-se em seu DNA linear de 7.906pb da sequência modelo NCBI Reference Sequence: NC_001526.4. Renderizado e construído utilizando informações dos bancos de dados.



Sequence: NC_001526.4 (4775..6292)



Fonte: Renderização própria. Consultando Bancos de Dados.

Os genes E6 e E7 contêm proteínas responsáveis por inativar a apoptose das células hospedeiras (p53 – E6) e inibir o bloqueio do ciclo celular (pRB – E7), evitando que as células infectadas pelo HPV morram e se multipliquem de maneira eficiente (Wang, 2018). Processo de tumorigênese altamente maligna E5 possui aparência hidrofóbica e é capaz de interagir com proteínas transmembrana como receptor do fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento derivado de plaquetas (Souza *et al.*, 2015).

Tendo ainda o gene supressor de tumor p53 que é o produto proteico, sua principal função é reparar DNA danificado e ativar a morte celular programada (apoptose). Esta proteína é extremamente importante para proteger a integridade do genoma e destruir células com potencial cancerígeno. Quanto à sua ação sobre o p53, o E6 interage diretamente com quinases que degradam o complexo proteico “PDZ” localizado na membrana do citoesqueleto, regulando o crescimento, a polaridade e a adesão celular (Coico-Vega *et al.*, 2018).

Com isso, as células são imortais porque seus mecanismos inibitórios são inibidos, como comprometimento da transdução de sinal causado por E5, dano ao DNA e inativação da apoptose causada por E6 e comprometimento da regulação do ciclo celular causado por E7. Isto resulta na proliferação celular, abolição dos pontos de controle do ciclo celular e instabilidade genética progressiva. Com base nisso, as células começam a ganhar certas vantagens de crescimento seletivo e a promover a progressão oncogênica. O fato de clones de células contendo HPV integrados crescerem explica a importância da expressão do oncogene de maneira desregulada. Portanto, as neoplasias causadas pelo HPV dependem da expressão desregulada dos genes virais E6 e E7 para sobreviver (Oliveira *et al.*, 2022).

Interações e Genes Envolvidos o Câncer do Colo do Útero

Através da investigação realizada nas bases de dados utilizadas, foram encontrados um total de 30 genes que influenciariam no Câncer do Colo do Útero. Que foram os seguintes genes: **TP53**, **Cdx2**, BCC7, BMFS5, LFS1, P53, TRP53, STK11, HLA-B, PTPRS, FGFR4, GNAS, **BRCA2**, ELF3, ERBB3, KMT2D, SLX4, CDH1, EPCAM, **KRAS**, MLH1, RNF43, SNAI1, TWIST1, ZEB1, ZEB2, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM.

Desses 30 genes prioritários inicialmente o grupo de pesquisa focou nos 4 genes descritos na tabela para conhecimento prévio e adicionalmente um estudo mais apurado das relações gênicas foi descrito para o gene TP53. Após esses resultados obtidos uma porta se abre para a análise dos outros 29 genes individualmente como o KRAS, por exemplo, que será o foco de trabalhos futuros do grupo de pesquisa. Trabalhados abaixo, na tabela 4.

Tabela 4 – Principais genes envolvidos no Câncer do Colo do Útero.

Gene	Tipo de gene	Síntese do gene
TP53 Localização:	Codificação de proteínas	Este gene codifica uma proteína supressora de tumor contendo domínios de ativação transcricional, ligação ao DNA e oligomerização. A proteína codificada responde a diversos estresses celulares para regular a expressão de genes-alvo, induzindo assim a

17p13.1			parada do ciclo celular, apoptose, senescência, reparo do DNA ou alterações no metabolismo. Mutações neste gene estão associadas a uma variedade de cânceres humanos, incluindo cânceres hereditários, como a síndrome de Li-Fraumeni. O splicing alternativo desse gene e o uso de promotores alternativos resultam em múltiplas variantes e isoformas de transcrição. Também foi demonstrado que isoformas adicionais resultam do uso de códons de iniciação de tradução alternativos de variantes de transcrição idênticas.
Contagem de éxons:			
13			
Cdx2	Codificação de proteínas	de	Ativa a atividade do fator de transcrição de ligação ao DNA e a atividade de ligação ao DNA específica da sequência da região cis-reguladora da RNA polimerase II. Envolvido na diferenciação de células epiteliais intestinais; regulação positiva da transcrição pela RNA polimerase II; e regulação da somitogênese. Atua a montante ou dentro de vários processos, incluindo transporte de endossomo para lisossomo; estabelecimento ou manutenção da polaridade apical/basal das células epiteliais; e desenvolvimento embrionário in útero. Localizado no cromossomo nuclear condensado. Parte do complexo repressor da transcrição. Expressa-se em diversas estruturas, inclusive no sistema nervoso central; concepto precoce; mesoderma do embrião; aparelho genitourinário; e intestino.
Localização:			
13q12.2			
Contagem de éxons:			
4			
KRAS	Codificação de proteínas	de	Este gene, um homólogo do oncogene Kirsten ras da família de genes ras de mamíferos, codifica uma proteína que é membro da pequena superfamília GTPase. Uma única substituição de aminoácidos é responsável por uma mutação ativadora. A proteína transformadora resultante está implicada em várias malignidades, incluindo adenocarcinoma pulmonar, adenoma mucinoso, carcinoma ductal do pâncreas e carcinoma colorretal. O splicing alternativo leva a variantes que codificam duas isoformas que diferem na região C-terminal.
Localização:			
12p12.1			
Contagem de éxons:			
7			
BRCA2	Codificação de proteínas	de	Mutações hereditárias em BRCA1 e neste gene, BRCA2, conferem maior risco ao longo da vida de desenvolver câncer de mama ou ovário. Tanto o BRCA1 quanto o BRCA2 estão envolvidos na manutenção da estabilidade do genoma, especificamente na via de recombinação homóloga para o reparo do DNA de fita dupla. O maior éxon em ambos os genes é o éxon 11, que abriga as mutações mais importantes e frequentes em pacientes com câncer de mama. O gene BRCA2 foi encontrado no cromossomo 13q12.3 em humanos. A proteína BRCA2 contém várias cópias de um motivo de 70 aa denominado motivo BRC, e esses motivos medeiam a ligação à recombinase RAD51, que funciona no reparo do DNA. O BRCA2 é considerado um gene supressor de tumor, pois os tumores com mutações no BRCA2 geralmente exibem perda de heterozigidade (LOH) do alelo do tipo selvagem.
Localização:			
13q13.1			
Contagem de éxons:			
28			

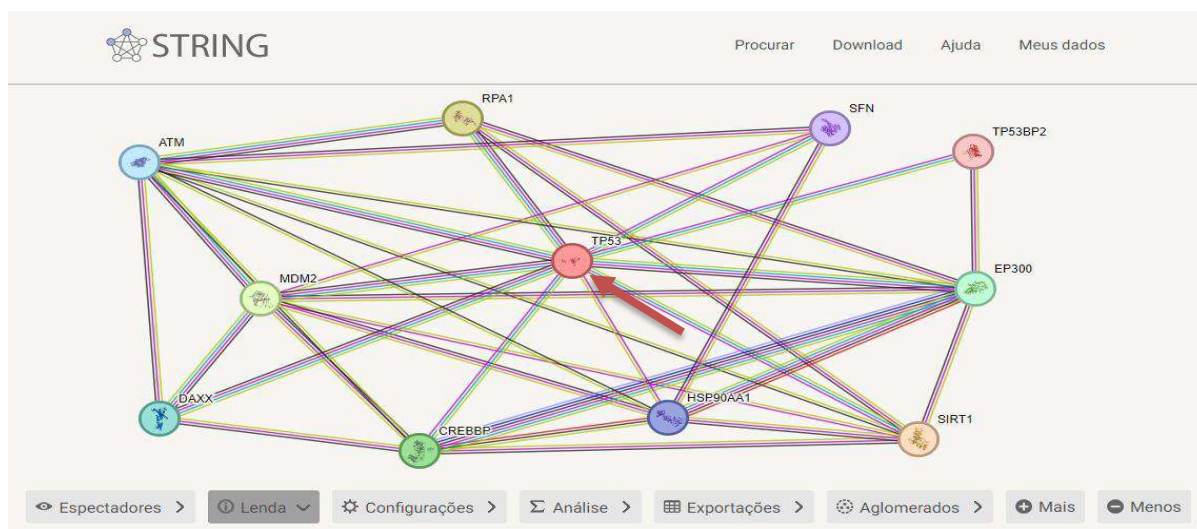
Fonte: Construção própria. Banco de Dados do NCBI, 2023.

Detalhamento do Gene TP3

Analisando de modo prioritário o supressor tumoral TP53 ele consegue ser intensificado por múltiplos estresses celulares, incluindo expressão oncogênica, perda de

DNA, hipóxia, disfunção metabólica e estresse replicativo, e então implementa respostas apropriadas para combater o início do câncer. A ativação da proteína p53 pode levar a uma variedade de respostas celulares, incluindo apoptose, senescência celular, parada do ciclo celular, arranjo do DNA, adaptação metabólica e alterações nas características celulares, como o nível de diferenciação. Por isso a necessidade de entender a complexa rede que envolve este gene, representado na figura 5.

Figura 5 – Representação da principal rede de proteínas e interações previstas do gene TP53.



Fonte: Renderização própria. STRING, 2023. TP53 ao centro mostrando suas interações mais fortes.

O destino celular após a ativação do TP53 é decidido pelo tipo, duração e amplitude do sinal de estresse, bem como pelo ambiente (por exemplo, tipo de célula) em que ele ocorre. Por isso, a variável quantidade de possibilidades em que pode afetar direta ou indiretamente as supressões de tumores (Aubrey; Strasser; Kelly, 2016). Com base nisso optou-se por analisar quais as suas principais relações gênicas prioritárias como demonstrado na figura 5.

Com suas principais relações gênicas definidas foi possível analisar, caso a caso, a funcionalidade dessas relações com a a atuação da p53, conforme demonstrado na tabela 4. Todas elas possuem alta relação com o controle transcricional e com a regulação do ciclo celular, seja ele, por sinalização da apoptose ou por reparação do DNA danificado, fazendo com que a p53 seja conhecida como a guardiã do genoma. No sentido mais amplo, pode ser considerada como a defensora da instalação do câncer em humanos.

O gene TP53, que codifica a proteína p53, desempenha um papel crucial na regulação da resposta ao dano no DNA, na supressão de tumores e na manutenção da integridade genômica. Sua atividade está intimamente relacionada com a regulação de diversos outros genes, incluindo os mencionados abaixo:

- **SIRT1:** O gene SIRT1 codifica uma sirtuína, uma classe de proteínas envolvidas na regulação da expressão gênica, no metabolismo celular e na longevidade. SIRT1 pode atuar como um regulador negativo da atividade de p53, ajudando a desativar a resposta ao dano no DNA após a reparação ser concluída.
- **RPA1:** RPA1 codifica uma das subunidades da proteína de replicação A (RPA), que desempenha um papel essencial na reparação do DNA. RPA1 interage com p53 para auxiliar na ativação de genes envolvidos na resposta ao dano no DNA.
- **MDM2:** O gene MDM2 codifica uma proteína que atua como um regulador importante de p53. MDM2 interage com p53 e inibe sua atividade, promovendo sua degradação. Essa regulação é essencial para garantir que os níveis de p53 permaneçam sob controle.
- **CREBBP e EP300:** Ambos os genes codificam proteínas relacionadas com atividade histona acetiltransferase. Elas interagem com p53 para promover a acetilação de histonas e, assim, facilitar a transcrição de genes regulados por p53.
- **DAXX:** O gene DAXX codifica uma proteína que pode interagir com p53 e modulá-lo em várias vias, incluindo a regulação da apoptose.
- **ATM:** O gene ATM codifica uma serina-proteína quinase que desempenha um papel crítico na resposta ao dano no DNA. ATM é ativado em resposta a danos no DNA e pode fosforilar p53, resultando em sua ativação e indução de resposta ao dano no DNA.
- **HSP90AA1:** Este gene codifica uma proteína de choque térmico que desempenha um papel na estabilização de proteínas, incluindo p53. HSP90AA1 pode ajudar na manutenção da conformação correta de p53.
- **SFN (Stratifin):** O gene SFN codifica a proteína stratifin, também conhecida como 14-3-3 sigma. Essa proteína interage com p53 para regular sua localização celular e atividade, especialmente na regulação do ciclo celular.
- **TP53BP2:** O gene TP53BP2 codifica uma proteína que interage com p53 e está envolvida na resposta ao dano no DNA e na regulação da apoptose.

Essas interações genéticas e proteicas destacam a complexa rede de regulação em que o gene TP53 está envolvido conforme tabela 5. A regulação fina de p53 é essencial para garantir uma resposta apropriada ao dano no DNA e para a prevenção do desenvolvimento de câncer. Alterações em qualquer um desses genes ou proteínas podem afetar significativamente a função do p53 e contribuir para a carcinogênese.

Tabela 5 – Principais genes de interação com o TP53 e suas funcionalidades primárias.

Genes de Interação	Considerando a: Coexpressão;
--------------------	---------------------------------

SIRT1

0,999

A proteína desacetilase sirtuína-1, dependente de NAD, desempenha um papel crucial na regulação direta da expressão genética através da sensibilidade à energia intracelular. Ela está envolvida na coordenação de diversas funções celulares, incluindo o ciclo celular, resposta a danos no DNA, metabolismo, apoptose e autofagia. Além disso, a sirtuína-1 pode influenciar a estrutura da cromatina através da desacetilação de histonas, bem como promover mudanças na metilação de histonas e DNA, resultando na repressão da transcrição genética. Ela exerce seu efeito modulador em uma ampla variedade de fatores de transcrição e co-reguladores, desempenhando assim um papel fundamental na regulação da expressão gênica alvo.

RPA1

0,999

A subunidade de ligação ao DNA de 70 kDa, conhecida como Proteína de Replicação A, é um componente essencial do complexo heterotrímico RPA/RP-A. Esta proteína tem sua extremidade N processada. A sua função central é a ligação e estabilização de intermediários de DNA de fita simples, que surgem durante processos como a replicação do DNA ou em resposta ao estresse do DNA. Além de evitar o emparelhamento inadequado dessas fitas de DNA, a Proteína de Replicação A também desempenha um papel crítico no recrutamento e ativação de várias proteínas e complexos relacionados ao metabolismo do DNA. Portanto, sua presença é vital tanto na replicação do DNA quanto na resposta da célula aos danos no DNA. Quando ocorre dano ao DNA, o complexo RPA desempenha um papel crucial no controle do reparo do DNA e no ponto de verificação de danos ao DNA dentro da célula.

MDM2

0,999

A E3 ubiquitina-proteína ligase Mdm2 desempenha um papel importante na regulação do p53/TP53, promovendo sua degradação pelo proteossoma através da ubiquitinação. Além disso, Mdm2 atua como um inibidor da parada do ciclo celular e da apoptose mediada pelo p53/TP53 e pelo p73/TP73, interagindo com seus domínios de ativação transcricional. Essa enzima também funciona como uma ubiquitina ligase E3, não apenas para si mesma, mas também para a proteína ARRB1. Além disso, a E3 ubiquitina-proteína ligase Mdm2 facilita a exportação nuclear do p53/TP53 e promove a degradação da proteína RB1 do retinoblastoma, independentemente do proteossoma e através de um mecanismo de ubiquitinação. Também desempenha um papel na inibição da apoptose mediada por DAXX, induzindo a ubiquitinação e subsequente degradação dessa proteína. Esta enzima faz parte do complexo TRIM28/KAP1-MDM2-p53/TP53, desempenhando um papel fundamental na regulação da função do p53/TP53.

CREBBP

0,999

A Proteína de Ligação a CREB desempenha várias funções essenciais no contexto da ativação transcricional. Ela realiza acetilação de histonas, o que proporciona um marcador específico para a ativação de genes. Além disso, ela é responsável pela acetilação de proteínas não histonas, incluindo DDX21, FBL, IRF2, MAFG, NCOA3, POLR1E/PAF53 e FOXO1. Esta proteína tem uma ligação específica com o CREB fosforilado e intensifica sua atividade na regulação transcricional dos genes sensíveis ao cAMP. Ademais, a Proteína de Ligação a CREB atua como um coativador do ALX1, e funciona também como um coativador transcricional circadiano, potencializando a atividade dos ativadores transcricionais circadianos, como os heterodímeros NPAS2-ARNTL/BMAL1 e CLOCK-ARNTL/BMAL1. Ela também realiza a acetilação da PCNA, cujo processo de acetilação promove a desvinculação da PCNA da cromatina.

EP300

0,999

A histona acetiltransferase p300 é uma enzima com a função de adicionar grupos acetil às histonas, o que desempenha um papel crucial na regulação da transcrição ao remodelar a estrutura da cromatina. Essa enzima acetila todas as quatro histonas centrais nos nucleossomos, criando assim um marcador epigenético para a ativação de genes. Sua atividade é mediada pela ligação específica à proteína CREB fosforilada, que por sua vez regula a expressão gênica associada ao cAMP. Além disso, a histona acetiltransferase p300 é responsável pela acetilação da histona H3 na posição 'Lys-122' (H3K122ac), uma modificação que ocorre na superfície do octâmero de histona e estimula a transcrição, possivelmente favorecendo a desestabilização do nucleossomo. Além disso, ela também é responsável pela acetilação da histona H3 na posição 'Lys-27'.

DAXX

0,999

A Proteína 6 Associada ao Domínio de Morte, também conhecida como corepressor de transcrição, desempenha um papel essencial na inibição do potencial de transcrição de diversos fatores de transcrição sumoilados. Esta proteína atua como um regulador negativo tanto na transcrição basal quanto na transcrição ativada. Sua capacidade de repressão da transcrição é modulada pelo seu recrutamento para compartimentos subnucleares específicos, como o nucléolo ou os corpos nucleares PML/POD/ND10, através de interações com as proteínas MCSR1 e PML, respectivamente. Além disso, parece estar envolvida na regulação da transcrição nos corpos nucleares PML/POD/ND10, juntamente com a proteína PML, podendo influenciar assim a apoptose mediada pelo receptor TNFRSF6. Outra função importante desta proteína é inibir a ativação transcricional dos genes PAX3 e ETS1.

ATM

0,999

A Serina-proteína quinase ATM é uma enzima quinase serina/treonina que desempenha um papel fundamental na ativação da sinalização de checkpoint em resposta a danos no DNA, tais como quebras de fita dupla (DSBs), apoptose e estresses genotóxicos, como a exposição à luz ultravioleta A (UVA) e radiação ionizante. Ela age como um sensor de danos ao DNA, reconhecendo a sequência de consenso [ST]-Q em seus substratos. Uma das funções importantes dessa enzima é a fosforilação da 'Ser-139' da variante da histona H2AX em locais de DSBs, o que regula o mecanismo de resposta ao dano no DNA. Além disso, a Serina-proteína quinase ATM desempenha um papel na exclusão alélica de células pré-B, um

processo que resulta na expressão de um único alelo da cadeia pesada de imunoglobulina, contribuindo para a clonalidade e especificidade na resposta imunológica.

HSP90AA1

0,999

A HSP 90-alfa, também conhecida como Proteína de Choque Térmico HSP 90-alfa, desempenha um papel crucial como uma espécie de acompanhante molecular. Ela desempenha um papel vital na promoção da maturação, manutenção estrutural e regulação adequada de proteínas alvo específicas, que desempenham funções essenciais na regulação do ciclo celular e na transdução de sinais celulares. Essa proteína passa por um ciclo funcional intrincado que está intimamente ligado à sua atividade ATPase, um componente essencial de sua função como chaperona molecular. Esse ciclo provavelmente induz mudanças conformacionais nas proteínas-alvo, o que, por sua vez, contribui para sua ativação. Além disso, a HSP 90-alfa interage de maneira dinâmica com vários co-acompanhantes, os quais modulam seu reconhecimento de substratos, influenciam o ciclo ATPase e contribuem para sua função como acompanhante molecular. Essas interações dinâmicas desempenham um papel fundamental na regulação eficaz da atividade desta proteína e na manutenção do correto funcionamento das proteínas-alvo.

SFN

0,999

A 14-3-3 proteína sigma é uma proteína adaptadora que desempenha um papel significativo na regulação de diversas vias de sinalização, tanto gerais quanto especializadas. Ela se conecta com uma ampla gama de parceiros, normalmente reconhecendo um motivo fosfoserina ou fosfotreonina em suas moléculas-alvo. A ligação entre a 14-3-3 proteína sigma e esses parceiros frequentemente resulta na modificação da atividade dos mesmos. Por exemplo, quando se liga à proteína KRT17, a 14-3-3 proteína sigma regula a síntese de proteínas e o crescimento das células epiteliais, estimulando a via de sinalização Akt/mTOR. Além disso, ela pode influenciar a autoubiquitinação e subsequente degradação da proteína MDM2, ativando assim a proteína p53/TP53. A 14-3-3 proteína sigma é membro da família 14-3-3 e desempenha um papel importante na interação dinâmica entre as proteínas envolvidas em várias vias de sinalização, contribuindo para a regulação fina desses processos celulares.

TP53BP2

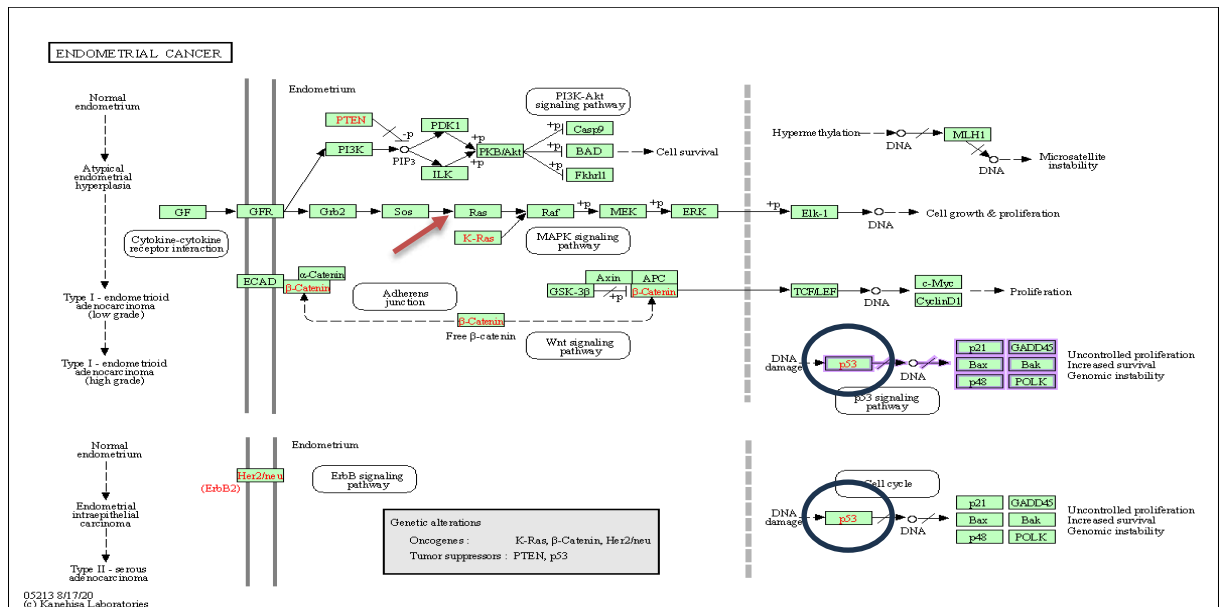
0,999

O Estimulante da Apoptose da Proteína p53 2 é um regulador central na modulação da apoptose e do crescimento celular, desempenhando um papel fundamental por meio de suas interações com proteínas como o TP53. Sua função principal é regular o TP53, aprimorando sua capacidade de ligação ao DNA e sua atividade transativadora nos promotores de genes pró-apoptóticos *in vivo*. Além disso, atua como inibidor da habilidade do APPBP1 de conjugar NEDD8 com CUL1, resultando na diminuição da capacidade do APPBP1 de induzir a apoptose. Também desempenha um papel crucial na interrupção da progressão do ciclo celular na fase G2/M. Importante destacar que a atividade pró-apoptótica desse regulador pode ser inibida quando interage com a proteína DDX42. Essas interações complexas com diversas proteínas são essenciais para sua função no controle da apoptose e do crescimento celular.

Fonte: Construção própria. Com base em dados e análises de STRING, 2023.

Com base nos dados acima verifica-se a importância de localizar a funcionalidade do gene TP53 e seu produto, a proteína p53, em um câncer associado, como é o caso do câncer de endométrio. Região do colo do útero e que sofre a influência de vários genes conforme demonstrado na figura 6. É possível perceber a presença de fatores Ras na Hiperplasia Endometrial Atípica, corroborando com a premissa prevista para a atuação do TP53 sendo influenciado por proteínas Ras em diversos tipos de câncer.

Figura 6 – Principais vias de interação gênica para o câncer endometrial destacando a influência da p53 e a atuação de proteínas Ras.



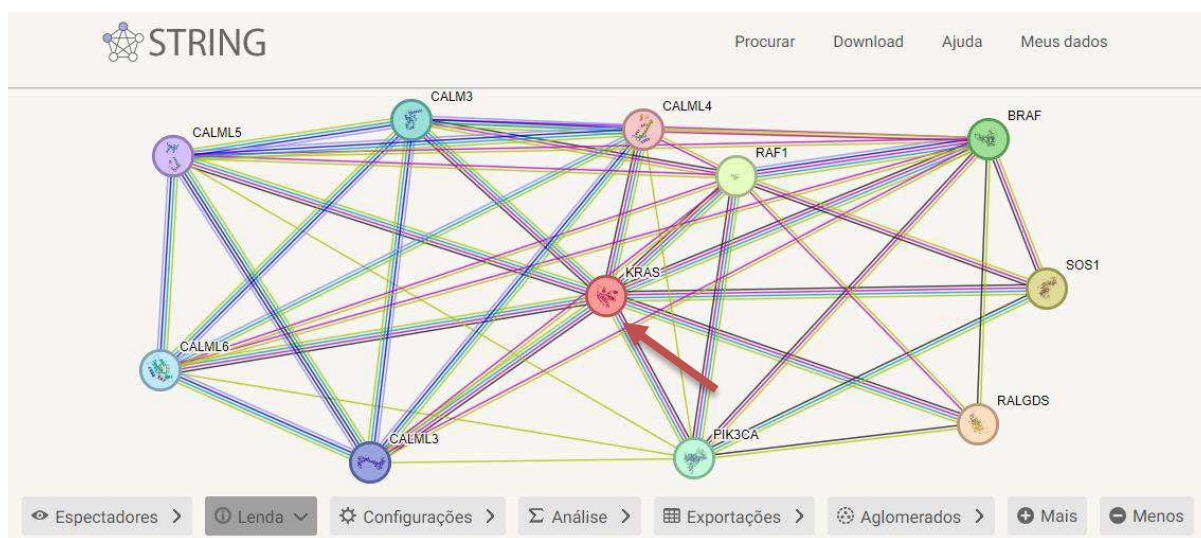
Fonte: Renderização própria. Análise KEGG, 2023.

Percebendo a relação das proteínas Ras com o p53 verificou-se que a KRAS é expressa coincidentemente na maioria dos tecidos e possui várias interações (figura 6), porém é superexpressa exclusivamente em alguns tecidos: músculo esquelético e cardíaco, útero, córtex adrenal e certas células-tronco da medula óssea, e esporadicamente está envolvida na carcinogênese relacionada ao KRAS e ao Câncer Endometrial. Ainda que sofra mutação em taxas baixas em quase todos os tipos de câncer, taxas de mutação superiores a 10% são características apenas dos cânceres de ovário e de endométrio (KASHOFER; TIMAR, 2020).

Dados possíveis para futuros trabalhos no grupo de pesquisa podem permitir elucidar com maior firmeza as diversas interações entre a Ras e a p53, bem como com outras proteínas. Como abordado na figura 7, novas possíveis interações deste gene. Estudos de bioinformática trazem uma base segura para análises mais apuradas *in vitro* e *in vivo*, pois esses dados servem de suporte para a construção de primers e sondas específicas para cada futuro trabalho que tenha como metodologia reações como a PCR, Real Time PCR,

Sequenciamento de DNA, RAPD, RFLP, DGGE, TGGE, Multiplex PCR, entre tantas outras técnicas de Biologia e Genética Molecular, que visem tanto o diagnóstico como o prognóstico da doença em questão, nesse caso os cânceres de útero e seus desdobramentos.

Figura 7 – Representação da rede de proteínas e interações previstas do gene KRAS. KRAS ao centro mostrando suas interações mais fortes como perspectivas de trabalhos futuros.



Fonte: Renderização própria. STRING, 2023.

Rastreamento do Câncer de Colo de Útero no Brasil

O objetivo do rastreamento é para detectar o câncer antes que ele se manifeste clinicamente, a fim de oferecer tratamento precoce e benefícios para as pessoas em termos de diminuição da letalidade da doença e melhoria no bem-estar. No entanto, o rastreio não é isento de riscos, principalmente falsos positivos e exposição a testes adicionais desnecessários, falsos negativos (falsa segurança), sobre diagnóstico e sobre tratamento de lesões indolentes (Castillejo *et al.*, 2018). A triagem precoce e o tratamento de lesões podem prevenir novos casos e mortes. O câncer cervical pode ser tratado e curado se detectado precocemente, já que este tipo de câncer é quase sempre fatal se não for tratado. Com a busca ativa das mulheres e o acompanhamento longitudinal após um teste de triagem positivo, em muitos casos pode não apresentar sintomas visíveis até que esteja em estado avançado. Os sintomas iniciais desta neoplasia podem incluir sangramento vaginal anormal ou dor durante as relações sexuais. O que evidencia o quanto é necessário expor mais sobre o assunto para não ser confundido com sintomas de outras doenças, pois não saber e a demora em chegar a procurar o ginecologista são os principais agravantes da doença. Atitudes que possibilitem o

diagnóstico precoce podem favorecer o tratamento, controlando os sintomas, e retardar o agravamento da doença.

O modelo de rastreamento dominante no Brasil é o oportunista, em que as mulheres realizam o exame de Papanicolau quando procuram atendimento médico por outros motivos. Com isso, 20% a 25% dos exames são realizados fora da faixa etária recomendada, sendo que cerca de metade deles ocorre com intervalo de um ano ou menos em relação à faixa etária recomendada de três anos. Portanto, há um grupo de mulheres que são superexaminadas e outro grupo de mulheres que não fazem nenhum teste de triagem. (INCA, 2016). A identificação de mulheres que necessitam do rastreamento, pode permitir tratamentos com terapias-alvo nas pacientes já doentes. Entretanto, o maior benefício está no que é chamado de “prevenção de precisão”, que é uma estratégia que incorpora ações em fatores ambientais, epidemiológicos, hormonais, estilo de vida e comportamentos. O conhecimento de determinantes genéticos de doenças permite que informações de portadoras de mutações possam orientar testes em seus parentes próximos (Carvalho *et al.*, 2021). Já se é falado que alterações hormonais durante a gravidez e fazer uso de contraceptivos orais por um longo período de tempo aumenta o risco de desenvolver câncer de colo do útero ou para aquelas pessoas que podem ter sistemas imunológicos mais fracos, permitindo a infecção pelo HPV e o desenvolvimento da doença, como em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) uma lesão pré-cancerígena do colo do útero pode evoluir para um câncer invasivo mais rápido do que o esperado.

A herança genética se houver vários casos de câncer na mesma família, pode ser necessário aconselhamento genético. Já que a detecção precoce é fundamental para o tratamento bem-sucedido do câncer do colo do útero, assim a prevenção se torna de suma importância, sendo possível por meio da vacinação contra o HPV, que é recomendada para meninas e meninos na adolescência. Além disso, é importante praticar sexo seguro e fazer exames regulares de Papanicolau para detectar quaisquer alterações nas células cervicais, tendo em vista que o HPV é um vírus sexualmente transmissível que pode infectar o colo do útero e causar lesões nas células do colo do útero. Se essas alterações não forem tratadas, podem se tornar cancerosas.

Fica claro que não basta ter uma infecção por HPV de alto-risco para ter câncer, são necessárias interações de vários fatores genéticos, ambientais, epigenéticos, hormonais e imunológicos para o desenvolvimento do câncer cervical. E dentre os fatores epigenéticos, a hipermetilação gênica é a alteração molecular mais frequentemente encontrada nas neoplasias

humanas, este processo é capaz de alterar o padrão de expressão de um gene, sem modificar a sequência de nucleotídeos do DNA. Sua interferência pode afetar a diferenciação celular, o imprinting genômico e o silenciamento de genes. A aberração no padrão de metilação no promotor de um gene pode levar à perda de função desse gene e ser muito mais frequente do que uma mutação genética (Oliveira *et al.*, 2016).

A importância da epigenética já está sendo discutida, e dentro do acometimento do câncer ela pode acontecer em 3 vias: metilação do DNA, modificações de histona e RNAs não codificadores. Assim, alguns genes serão instáveis e outros genes que não deveriam funcionar serão superativados. É por isso que durante a hipometilação existem genes que deveriam ser metilados nas células normais. Um exemplo desses genes são os proto-oncogenes, neste caso o RAS, que vai estar envolvido na estimulação da proliferação celular. Portanto, quando não regulamentados, aumentam a chance de desenvolver câncer. Que acontece também na hipermetilação, ocorre frequentemente em promotores de genes, o que resulta na repressão de certos genes, neste caso supressores de tumor como o TP53, que são genes protetores envolvidos no controle do ciclo celular e na apoptose (Leite *et al.*, 2017). Logo, é essencial enfatizar o quanto as atitudes diárias são fatores epigenéticos fundamentais que mantêm o nosso genoma. Como manter o estresse e o sono sob controle, fazer exercícios todos os dias, além de desenvolver hábitos alimentares moderados e evitar fumar e beber.

O uso de biomarcadores moleculares, como a metilação do DNA, para triagem das mulheres HPV positivas para prevenção do câncer cervical tem ganhado maior atenção nos últimos anos por conta de além do processo de metilação estar bem estabelecido nos casos de câncer, existe também a facilidade de detecção, tanto em amostras histológicas, como em amostras citológicas (Steenbergen *et al.*, 2014).

Sendo assim, o grande avanço da genética permite uma melhor compreensão sobre esta patologia, prevenção de doenças envolvendo genética e o retardamento do processo evolutivo da doença, contribuindo para um diagnóstico precoce, proporcionando a escolha de tratamentos adequados, impedir ou minimizar possíveis sequelas e, desta forma, reduzir os custos na saúde pública, a partir da identificação do grupo de risco e aconselhamento genético, promovendo a melhoria na qualidade de vida da população, além de discutir as técnicas e avanços desenvolvidos pela comunidade científica nos últimos anos.

Enfermagem em Genética e Genômica

No Brasil, a Resolução do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) nº468/2014, estabelece com atuação privativa do enfermeiro em aconselhamento genético, no âmbito da

equipe de enfermagem (COFEN, 2014). Com a finalidade de difundir a atuação do enfermeiro na área de genética e genômica, desde 2017, a Sociedade Brasileira de Enfermagem em Genética e Genômica (SBEGG) congrega enfermeiros ligados à área na assistência, ensino e pesquisa com enfoque transdisciplinar entre as ciências humanas, exatas e biológicas. A interação da enfermagem com a genética e a genômica nasce como uma nova especialidade e uma nova tecnologia de cuidado aos pacientes possibilitando refletir como as informações genéticas influenciam as decisões em saúde. Percorrendo este caminho, é inegável que as evidências científicas que existem devem ser publicitadas, especialmente àquelas que consideram a temática de enfermagem e genética e genômica na literatura científica nacional e internacional (Nunes; Canabarro, 2021).

O modelo de atenção básica é uma concepção abrangente na Política Nacional de Atenção Básica, com predomínio da Estratégia Saúde da Família no Sistema Único de Saúde. Se tornando possível, identificar/rastrear e acompanhar durante tratamento casos de CCU. Avaliando também, a necessidade de intervenções, inclusive em caso de cuidado paliativo, levando em consideração ainda, questões de vacinação contra o HPV e rastreamento oportunístico (Cerqueira *et al.*, 2022). Entendendo que é importante que o enfermeiro esteja capacitado em genética geral para entender as inter-relações que a doença pode envolver, como a complexidade na prevenção, diagnóstico e tratamento de neoplasias e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Devido a quantidade de interações gênicas que podem ocorrer, principalmente se houver vários casos de câncer na mesma família, já merece uma atenção redobrada nos cuidados.

A importância epidemiológica do câncer no Brasil e seu tamanho social, as condições de acesso da população brasileira ao tratamento oncológico e os custos crescentes em casos de alta complexidade refletem a necessidade de construção de uma rede de atendimento regionalizada e hierarquizada para garantir o acesso à população. Atualmente, a baixa adesão às estratégias de controle do câncer de útero pode ser explicada pelo conhecimento insuficiente da população sobre a doença, bem como pela importância da realização de exames preventivos e pela alta probabilidade de tratamento precoce e cura. A prevenção do câncer do colo do útero está diretamente relacionada ao progresso na conscientização e educação das pessoas sobre os fatores de risco e como evitá-los. Dada a importância do diagnóstico precoce, as mulheres precisam ser permanentemente informadas sobre a necessidade de consultar um ginecologista e fazer o exame de Papanicolau em data marcada como forma de identificação de possíveis lesões ainda na fase de pré-malignidade. Portanto,

os profissionais de saúde devem buscar demonstrar uma atitude preventiva e de promoção da saúde, utilizando a educação em saúde como estratégia de controle do câncer do colo do útero (BRASIL, 2011; INCA, 2016).

Com isso, o profissional enfermeiro deve compreender que a mulher acometida com CCU passa por variadas situações como: ansiedade, medo, perturbação da autoimagem, dor, corrimento, odor, incontinência física, fraqueza e situações de quase morte. Portanto, a equipe de enfermagem deve se esforçar para melhorar a vida do paciente em tratamento, avaliando a qualidade de vida sob diversas dimensões, como: física, psicológica, social, levando em consideração a percepção do paciente sobre o ambiente em que vive (Santos; Lima, 2019).

Além de realizar exames preventivos, é também responsável pelo preenchimento dos documentos necessários à realização do exame e anotação no prontuário, que são monitorados continuamente na próxima consulta através de sistemas de informação como o SICOLO (Câncer do Colo do Útero), ainda em iniciativa da enfermeira, se tem a busca ativa destas mulheres que são procuradas para exames porque 40% das mulheres não buscam seus resultados e 94,8% desses exames não retirados contêm alterações ginecológicas (Carvalho *et al.*, 2019)

Ainda temos as vacinas antiHPV, que surgem como uma medida preventiva. Existem dois tipos de medicamentos: os profiláticos, que possuem propriedades semelhantes às dos vírus, mas não contêm DNA virale e os medicamentos terapêuticos, que são produzidos com base na sensibilização proteica e células que combatem a infecção. Porém existem lacunas nesta prevenção, e sua eficácia ainda não atinge todos os tipos de HPV (Zardo e al., 2014). Como apresentado na tabela 6, as indicações para interesse da vacina antiHPV.

Tabela 6 – Indicações para uso da vacina contra o HPV.

Crianças e adolescentes	Pessoas vivendo com HIV, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea ou pessoas com câncer
2 doses (0 e 6 meses)	3 doses (0, 2 e 6 meses)
Meninas de 9 a 14 anos	Mulheres de 9 a 26 anos
Meninos de 11 a 14 anos	Homens de 9 a 26 anos

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.

Dessa forma, podemos compreender a importância fundamental da presença do enfermeiro. Ele desempenha um papel significativo, não apenas ao oferecer um acompanhamento mais preciso, mas também por ser a principal figura de contato com as pacientes e por realizar exames preventivos na atenção primária de saúde (APS). Utilizando-

se de práticas que promovem a saúde das mulheres e concentram-se no cuidado da saúde ginecológica. Especialmente, por sua atuação na educação em saúde para o público-alvo, visto que a detecção precoce desempenha um papel vital no tratamento bem-sucedido do câncer do colo do útero. Isso pode também ser facilitado atualmente por meio da vacinação contra o HPV, que é recomendada tanto para meninas quanto para meninos durante a adolescência.

CONCLUSÃO

Entende-se que o estudo genético aplicado e tecnológico pode servir de base para a construção de metodologias que visem identificar e tratar o câncer de etiologia viral com maior eficiência. A genética surge como apoio na melhoria do atendimento do câncer do colo de útero. Tanto que através das interações genéticas encontradas nos genes TP53 e KRAS, é possível entender mais sobre suas influências no câncer do colo do útero e também em outros tipos de câncer. Como também nos genes BRCA2 e CDX2, que podem também estar atuando nas vias de progressão deste câncer, desde a regulação do ciclo celular básico até a inibição da apoptose das células.

A etiologia viral do HPV, bem como seu conhecimento, evoluiu bastante, permitindo identificar atualmente 222 sorotipos de HPV com presença em humanos entre os 403 existentes em todas as espécies conhecidas.

Fica notável através desta pesquisa que apesar de possuir um alto potencial de cura e prevenção, o câncer do colo do útero ainda reflete num elevado índice de morbimortalidade feminina. Considerado um problema de saúde pública, existem até vários fatores de risco para esse câncer devido ao aumento de casos ocorridos a cada ano e ao diagnóstico tardio, mas a probabilidade de tratamento é alta devido à possibilidade de prevenção.

A prevenção do HPV é fundamental, o processo de fortalecimento da divulgação e ampliação do acesso ao expandir o número de profissionais capacitados para oferecer o exame Papanicolau à população feminina. Onde se encontra a figura do Enfermeiro como mediador desta divulgação, por estar mais próximo a população. Evidenciando ainda que o conhecimento em genética é de grande ajuda, com avaliação do risco e de quais genes específicos podem afetá-la, assim voltando mais uma vez para o diagnóstico precoce e para a necessidade de novas tecnologias capazes de identificar com eficiência os agentes etiológicos virais dos diversos tipos de cânceres e seu potencial de virulência e de influência no surgimento de doenças com altas morbimortalidades.

REFERÊNCIAS

- ALBA, A.; CARARACH, M.; CERDEIRA, C. R. The Human Papillomavirus (HPV) in Human Pathology: Description, Pathogenesis, Oncogenic Role, Epidemiology and Detection Techniques. **The Open Dermatology Journal**, v. 3, pág. 90-102, 2009.
- AUBREY, B. J.; STASSER, A.; KELLY, G. L. .Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway. **Cold Spring Harb Perspect Med**, V.6, PÁG. 1 – 17, 2016.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE- Instituto Nacional do Câncer – (INCA). **Câncer do Colo do Útero – 2023**.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE- Instituto Nacional do Câncer – (INCA). **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero – Rio de Janeiro, 2016**.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE- Instituto Nacional do Câncer – (INCA). **Fatores de Risco para o Câncer do Colo do Útero – 2022**.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE- Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (PCDT-IST) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020, pág. 248.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Sistema de Informações de Câncer (SISCAN), Brasília. 2023.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Brasília. 2023.
- BRAZ, V. R. CERVICAL CANCER: GENETICS AND TREATMENT. **UNIFIO**, pág. 1-9, 2022.
- CARESTIATO, F. N. et al. An upward trend in DNA P16INK4A methylation pattern and high risk HPV infection according to the severity of the cervical lesion. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 1, pág. 329-334, 2013.
- CARNEIRO, C. P. F. et al. The role of nurses in the face of cervical câncer. **Electronic Journal Collection Health**, v. 35, n. 2, pág. 1 – 9, 2019.
- CARVALHO, J. P. et. al. Determinantes hereditários do câncer ginecológico e recomendações. **FEMINA**, v. 49, n. 8, pág. 482-487, 2021.
- CARVALHO, K. F.; COSTA, L. M. O.; FRANÇA, R. F. A relação entre hpv e câncer de colo de útero: um panorama a partir da produção bibliográfica da área. **Revista Saúde em Foco**, n.1, pág. 264-278, 2019.
- CASTILLEJO, M.M. et al. Recomendações de prevenção do câncer. Atualização PAPPS 2018. **Aten Primário**, v. 50, n. 1, págs 41-65, 2018.
- COICO-VEGA, M. M. et al. Detección de oncopro-teínas e6/e7: una alternativa para el tamizaje de cáncer de cérvix. **Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque**, v. 4, n. 3, p. 108-111, 2018.

- CUNHA, I. I. B. R. et al. Câncer de colo uterino: fisiopatologia, manifestações clínicas e principais fatores de risco associados à patogênese. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, 2022.
- DIAS, E. G. et al. Performance of the nurse in the prevention of cervical cancer in Health Units. **J. Health Biol Sci.**, v. 9, n. 1, pág. 1-6, 2021.
- GUIMARÃES, R. F. Câncer de colo do útero: abordagem teórica sobre avanços da doença, prevenção e controle. **Instituto de Ensino Superior e Pesquisa – INESP**, pág. 1-35, 2019.
- GURGEL, L. C. et al. Percepção de mulheres sobre o exame de prevenção de colo de útero Papanicolau: Uma Revisão Integrativa da Literatura. **Online Revista de Psicologia**, v. 13, n. 46, pág. 434-445, 2019.
- HAREZA, D. A.; WILCZYNSKI, J. R.; PARADOWSKA, E. Human Papillomaviruses as Infectious Agents in Gynecological Cancers. Oncogenic Properties of Viral Proteins. **Internacional J. Mol. Ciência.**, v. 23, n. 3, pág. 1818, 2022.
- HOLANDA, J. C. R. D. et al. USO DO PROTOCOLO DE SAÚDE DA MULHER NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 35, pág. 1-11, 2021.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: Inca, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Câncer do colo de Útero. Brasil: Ministério Da saúde, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/Tipos-DeCancer/Cancer-Do-Colo-Do-Utero>.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Parâmetros técnicos para rastreamento do câncer do colo do útero. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/988200/parametros-tecnicos-colo-do-utero_2019.pdf.
- IGANSI, C. N. Associação entre polimorfismos de genes do sistema imunológico (il-10, tnf-) e infecção por hpv nos diferentes graus de lesões cervicais. **UFRGS**, pág. 1 – 59, 2019.
- LEITE, M. L. et al. Epigenômica, epigenética e câncer. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 8, n 4, 2017.
- OLIVEIRA, A. A. M. et al. CORRELAÇÃO DOS FATORES GENÉTICOS DOS VÍRUS HPV 16/ 18 E O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO. **Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza**, v. 3, n. 1, 2022.
- OLIVEIRA, N. F. P. et al. Metilação de DNA e Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 4, pág. 493-499, 2016.
- RIBEIRO, K. K.; ROCKEMBACH, J. A. Nurse's acting in the prevention of cervical cancer in primary care: integrative review. **Revista de Saúde Faculdade Dom Alberto**, v. 8, n. 1, pág. 36 – 55, 2021.

RIVOIRE, W. A. *et al.* Biologia molecular do câncer cervical. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 6, n. 4, 2016.

RODRIGUES, L. M. B. *et al.* HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF THE CERVIX OF THE UTERUS: DESCRIPTIVE STUDY. **Rev. Port.: Saúde e Sociedade**, v. 5, n. 1, pág. 34-44, dez. 2020.

ROSS, J. R. História e evolução do HPV. **Atena Editora**, v. 1, n.1, pág. 9-16. 2023.

SANTOS, L.M.; LIMA, A. K. B. S. Câncer de colo do útero: papel do enfermeiro na prevenção e detecção precoce dessa neoplasia na atenção básica. **Temas em Saúde**, v. 16, n. 3, pág. 463 – 475, 2019.

SCHOCH, C. L. *et al.* NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database (Oxford). 2020: baaa062. PubMed: 32761142 PMC: PMC7408187.

STEENBERGEN, R. D. M. *et al.* Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. **Nature Reviews / Cancer**, v. 14, pág. 395- 405, 2014.

SILVEIRA, B. L. *et al.* Câncer de colo de útero: papel do enfermeiro na estratégia saúde da família. Revista científica da faculdade de educação e meio ambiente. **Ariquemes: FAEMA**, v.9, n.1, Jan/jun., 2018.

SOUZA, G. C. S. *et al.* Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. **Femina**, p. 189-192, 2015.

TIMAR, J.; KASHOFER, K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human câncer. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 39, pág. 1029–1038, 2020.

VAN DOORSLAER K.; CHEN Z.; BERNARD H.U.; CHAN P.K.S.; DESALLE R.; DILLNER J.; FORSLUND O.; HAGA T.; MCBRIDE A.A.; VILLA L.L.; BURK R.D.; Ictv Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol*. 2018 Aug;99(8):989-990. doi: 10.1099/jgv.0.001105. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29927370; PMCID: PMC6171710.

WANG, X.; HUANG, X.; ZHANG, Y. Involvement of human papillomaviruses in cervical cancer. **Frontiers in microbiology**, p. 2896, 2018.