

## **Panorama geral, fitomoléculas e inovações tecnológicas efetuadas no diagnóstico e tratamento do câncer cervical**

### **Overview, phytomolecules and technological innovations in the diagnosis and treatment of cervical cancer**

DOI:10.34119/bjhrv6n6-517

Recebimento dos originais: 17/11/2023

Aceitação para publicação: 22/12/2023

#### **Amerivan Cirqueira Nazareno**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto (ITPAC PORTO), Afya

Endereço: Rua 02 Quadra 07, s/n Jardim dos Ipês, Porto Nacional - TO, CEP: 77500-000

E-mail: liriocirqueira@yahoo.com.br

#### **Paula Torres Fernandes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto (ITPAC PORTO), Afya

Endereço: Rua 02 Quadra 07, s/n Jardim dos Ipês, Porto Nacional - TO, CEP: 77500-000

E-mail: paulatofe@gmail.com

#### **Adriana Sousa Leão**

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto (ITPAC PORTO), Afya

Endereço: Rua 02 Quadra 07, s/n Jardim dos Ipês, Porto Nacional - TO, CEP: 77500-000

E-mail: adrianaleao94@uol.com.br

#### **Aleyxo Luiz Rocha Santos**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Tocantins (UFT)

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto (ITPAC PORTO), Afya

Endereço: Rua 02 Quadra 07, s/n Jardim dos Ipês, Porto Nacional - TO, CEP: 77500-000

E-mail: luiz\_luiz\_to@hotmail.com

#### **Thompson de Oliveira Turíbio**

Doutor em Ciências pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Universidade de São Paulo (IPEN – USP)

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto (ITPAC PORTO), Afya

Endereço: Rua 02 Quadra 07, s/n Jardim dos Ipês, Porto Nacional - TO, CEP: 77500-000

E-mail: turibioto@gmail.com

### **RESUMO**

O câncer do colo do útero (CCU), atinge inúmeras mulheres a nível mundial, configurando-se como um problema de saúde pública. Assim, existem evidências do potencial quimiopreventivo e terapêutico das fitomoléculas, provocando inibição e apoptose em células cancerígenas. Logo, as inovações tecnológicas têm auxiliado na previsão do prognóstico do câncer cervical. O objetivo deste estudo foi descrever sobre o câncer cervical de forma geral, uso das fitomoléculas e as inovações tecnológicas aplicadas no diagnóstico e tratamento dessa neoplasia. A pesquisa foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico utilizando as

bases de dados do Google Scholar, Science Direct, Scielo, Science PubMed, Scopus, Web of Science, National Library of Medicine, PubMed Central e Portal CAPES nos períodos de publicação de 2003 a 2024. Os locais da busca foram em artigos científicos, teses, dentre outros. Conclui-se que o HPV é o principal fator de risco para obtenção do CCU. Para minimizar taxa de mortalidade devido ao câncer cervical decorre da adoção de medidas de prevenção primária, de diagnóstico e tratamento da neoplasia. Os fitoquímicos presentes nas plantas apresentam atividades antitumoral, com alto potencial quimiopreventivo e terapêutico contra o câncer cervical. As inovações tecnológicas aplicadas nos diagnósticos e tratamento do CCU, tem ajudado a rastrear e tratar essa neoplasia, com mais agilidade e segurança, auxiliando o profissional da saúde na tomada de decisão.

**Palavras-chave:** câncer do colo do útero, fitoquímicos, novidade na ciência para neoplasia, quimioprevenção, inteligência artificial.

## ABSTRACT

Cervical cancer (UCC) affects many women worldwide and is a public health problem. Thus, there is evidence of the chemopreventive and therapeutic potential of phytochemicals, causing inhibition and apoptosis in cancer cells. Therefore, technological innovations have helped predict the prognosis of cervical cancer. The aim of this study was to describe cervical cancer in a general way, the use of phytochemicals and the technological innovations applied in the diagnosis and treatment of this neoplasia. The research was carried out by means of a bibliographic survey using the databases of Google Scholar, Science Direct, Scielo, Science PubMed, Scopus, Web of Science, National Library of Medicine, PubMed Central and Portal CAPES in the periods of publication from 2003 to 2024. The places of the search were in scientific articles, theses, among others. It is concluded that HPV is the main risk factor for obtaining UCC. In order to minimize mortality due to cervical cancer, it follows from the adoption of primary prevention measures, the diagnosis and treatment of neoplasia. The phytochemicals present in the plants show anti-tumor activities, with a high chemopreventive and therapeutic potential against cervical cancer. The technological innovations applied in the diagnosis and treatment of UCC, has helped to trace and treat this neoplasia, with more agility and safety, assisting the health professional in decision making.

**Keywords:** cervical cancer, phytochemicals, new in science for neoplasia, chemoprevention, artificial intelligence.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) ou câncer cervical, atinge inúmeras mulheres a nível mundial, configurando-se como um problema de saúde pública, ocupando no ranking de quarto lugar como o mais comum entre as mulheres, e quando relacionado a mortalidade, cai para o terceiro lugar (TALLON et al., 2020; HUANG e HE, 2022). No Brasil, o CCU é a terceira neoplasia maligna, representando 6,1% em relação ao índice total de mortalidade por câncer na população feminina (INCA, 2021). Pesquisas evidenciaram que até os 30 anos de idade, esse tipo de câncer é considerado raro, todavia os números de óbitos crescem de maneira progressiva a partir dos 40 anos de vida (HUANG e HE, 2022; ALI et al., 2023; BELLONI et al., 2024).

O câncer cervical está associado ao contágio do *Papiloma Vírus Humano* (HPV), esse vírus prevalece em 53,6% entre a população, logo, o alto risco para o desenvolvimento de câncer é visto em 35,2% dos indivíduos (BRASIL, 2020). O predomínio de HPV na população feminina foi de 54,6% e masculina 51,8% (BRASIL, 2020). Deste modo, os fatores de risco para a evolução do câncer uterino são: relação sexual precoce (menor de 16 anos), múltiplos parceiros sexuais, tabagismo, raça, paridade elevada, uso de contraceptivos orais, baixa condição socioeconômica, história prévia de displasia escamosa da vulva ou vagina, imunossupressão crônica e uso de relaxamento capilar (BERTRAND et al., 2023; LATUL et al., 2024). Além desses, exposição as infecções sexualmente transmissíveis (IST), sendo que, a infecção pelo HPV é o principal agente causador do câncer do colo uterino e provavelmente o herpes-vírus e a *Chlamydia trachomatis* agem como cofatores (BEREK, 2014; ROZARIO et al., 2019; DUBEY et al., 2023).

A aplicação das fitomoléculas tem sido uma alternativa para combater o CCU. Essa está relacionada aos fitoquímicos, que são compostos químicos produzidos pelas plantas, que são propícios para melhorar a eficácia do tratamento do câncer reduzindo os efeitos adversos (SINGH et al., 2017; WOZNIAK et al., 2021). Entretanto, a utilização dos fitoquímicos é dificultada por apresentar baixa biodisponibilidade e dosagens excessivas (PARVEEN et al., 2023). Por isso, que devem ser administrados em altas doses para serem eficazes e a nanotecnologia ajuda a superar essas barreiras (SEBER et al., 2020; PARVEEN et al., 2023). A Piperlongumina, quercetina, leutina, curcumina, polifenóis do chá verde são algumas fitomoléculas benéficas na quimioprevenção e quimioterapia (SEBER et al., 2020; CHEN et al., 2022).

A busca pela inovação tecnológica para o diagnóstico e tratamento do câncer uterino tem sido um grande desafio para os pesquisadores da saúde. Nesse seguimento, tem-se a aplicação de microespectroscopia no infravermelho médio por transformada de *Fourier* (FTIR) como uma nova sonda para estudar lesões uterinas humanas (BELLONI et al., 2024). Bem como, o uso da microscopia vital portátil (HVM) para permitir a detecção em tempo real de alterações associadas à neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer cervical (LATUL et al., 2024). Também, a utilização da proteína 4 do epidídimo humano (HE4) como biomarcador de prognóstico em câncer de colo uterino (DUBEY et al., 2023). No tocante, as novidades de tratamento do CCU têm-se a utilização da Manzamine A' (esponja marinha encontrada nos recifes de coral) (LI-CHUN et al., 2023). Além da realização da radioterapia adaptativa em pacientes com câncer de colo uterino através do desenvolvimento de um algoritmo *stacked-*

*ellipse* (elipse empilhada) que segmenta rapidamente o útero por meio da ultrassonografia 3-D (US), obtido pelo sistema *Clarity* (MASON et al., 2020).

Nesse contexto, o objetivo desta pesquisa foi descrever sobre o câncer cervical de forma geral, uso das fitomoléculas e as inovações tecnológicas aplicadas no diagnóstico e tratamento dessa neoplasia.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico utilizando as bases de dados do Google Scholar, Science Direct, Scielo, Scienc PubMed, Scopus, Web of Science, National Library of Medicine, PubMed Central e Portal CAPES nos períodos de publicação de 2003 a 2024. Os locais da busca foram em artigos científicos, teses, dentre outros. As palavras chave usadas para realização deste estudo foram: tumores uterinos, fatores de risco do câncer uterino, câncer cervical, inovações tecnológicas para neoplasia cervical, câncer de colo uterino, fitomoléculas, fitoquímicos, fitonanomedicina, dentre outros. Portanto, baseado no objeto de estudo e seus requerimentos, essa pesquisa apresentou um caráter qualitativo e descritivo.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 DESCRIÇÃO SOBRE O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

O câncer do colo do útero (CCU) é constituído pela replicação desorganizada do epitélio de revestimento do órgão, envolvendo o tecido subjacente conhecido como estroma, o qual pode adentrar em estruturas e órgãos adjacentes ou afastados (RE et al., 2023; LATUL et al., 2024). Os carcinomas invasores do colo do útero são subdivididos de acordo com a origem do epitélio envolvido, tipo: carcinoma epidermoide de maior incidência e que atinge o epitélio escamoso, correspondendo 90% das neoplasias cervicais (RE et al., 2023; LATUL et al., 2024). Outra categoria é caracterizada como adenocarcinoma, menos frequentes, mais bem acometido ao epitélio glandular, representando cerca de 10% dos casos de malignidade de câncer do colo uterino (INCA, 2021; LOPES, et al., 2021). Na Tabela 1 têm-se a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de tumores do colo do útero conforme Re et al. (2023).

Tabela 1. Classificação da OMS para câncer cervical

Tumores epiteliais escamosos	Tumores glandulares e precursores
Mimetiza lesões precursoras escamosas; Metaplasia escamosa; Atrofia do colo uterino; Tumores de células escamosas e precursores; Condiloma acuminado; Lesões intraepiteliais escamosas do colo	Lesões glandulares benignas; Pólipo endocervical; Papiloma Mülleriano do colo uterino; Cisto de Naboth; Aglomerados de túneis; Hiperplasia microglandular; Hiperplasia glandular endocervical lobular; Hiperplasia endocervical laminar difusa; Remanescentes mesonéfricos e hiperplasia; Reação de Arias Stella do colo uterino; Endocervicose do colo uterino; Metaplasia tubo endometriode; Tecido

uterino; Carcinoma de células escamosas, associado ao HPV, do colo uterino; Carcinoma de células escamosas, independente de HPV, do colo uterino; Carcinoma de células escamosas, NOS do colo uterino.

ectópico da próstata; Adenocarcinomas; Adenocarcinoma, associado ao HPV, do colo uterino; Adenocarcinoma in situ, independente de HPV, do colo uterino; Adenocarcinoma, independente do HPV, tipo gástrico, do colo uterino; Adenocarcinoma, independente do HPV, tipo de células claras, do colo uterino; Adenocarcinoma, independente do HPV, tipo mesonéfrico, do colo uterino; Outros adenocarcinomas do colo uterino.

Fonte: do Autor

Por ser uma doença de desenvolvimento tardio, costuma percorrer com ausência de sintomas na fase inicial e progredir para manifestação de sangramento vaginal descontínuo ou depois da atividade sexual, secreção vaginal anormal e dor abdominal relacionada com queixas urinárias ou intestinais nos casos mais evoluídos (RE et al., 2023; LATUL et al., 2024). Outra preocupação é que 90% dos casos são de origem de infecção por HPV, contudo podem estar associados a outros fatores de risco, como: imunossupressão (tipo HIV), tabagismo e contraceptivos orais (LUXEMBOURG e MOELLER, 2017; LOPES et al., 2021).

O Papilomavírus Humano (*Human Papiloma Vírus*) é um ácido desoxirribonucleico (DNA) de estrutura icosaédrica. O genoma mostra forma circular, com dupla hélice de DNA, recoberto por um capsídeo (LUXEMBOURG e MOELLER, 2017). Divide-se em três regiões: precoce (early = gene E), tardia (lates = gene L) e região regulatória contracorrente (URR)(ADORNO et al., 2020; SANTOS e RIBEIRO, 2020). O gene L faz codificação ou expressão das proteínas do capsídeo viral e o gene E realiza a expressão de proteínas virais de origem oncogênica E6 e E7, as quais vão alterar genes das proteínas p53 e pRB (inibidoras de tumores) e atuar na formação de retinoblastoma (ADORNO et al., 2020).

O HPV da família Papillomaviridae é caracterizado como espécies típicas que podem infectar anfíbios, pássaros e mamíferos (DIZ e MEDEIROS, 2009; LUXEMBOURG e MOELLER, 2017). Considerado epiteliotrópico acarretando a proliferação no epitélio da pele e da mucosa (DIZ e MEDEIROS, 2009). Nos humanos a infecção acontece nas conjuntivas, cavidade oral, laringe, árvore traqueobrônquica, esôfago, bexiga, ânus, pênis, canal anal e trato genital inferior (DIZ e MEDEIROS, 2009). São alojados no núcleo celular do hospedeiro. Descritos 200 tipos de HPV, cerca de 40 tipos habitam na região anogenital ou trato genital e 15 tipos considerados de alto risco (DIZ e MEDEIROS, 2009; LUXEMBOURG e MOELLER, 2017). Metade dos casos demonstram potencial oncogênico, isso pode levar a modificação na célula, desenvolver lesões precursoras ou câncer (BRASIL, 2020). Agora a existência inferior de 50% de similaridade do genoma entre tipos virais é caracterizado como novo tipo de HPV (DIZ e MEDEIROS, 2009; SANTOS e RIBEIRO, 2020). Os HPV classificados conforme o potencial oncogênico: baixo risco, tipos 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81, CP6 108,

responsáveis no aparecimento de condilomas e lesões de baixo grau (REUSCHENBACH et al., 2023). O segundo grupo representam de alto risco, os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (SANTOS e RIBEIRO, 2020; REUSCHENBACH et al., 2023).

Estudos mostraram que a infecção pelo HPV ocorre no acoplamento do vírus a membrana basal do epitélio, através de microtrauma que acontece durante o ato sexual ou inserção na zona de transformação do colo do útero (DIZ e MEDEIROS, 2009). Para os HPV de baixo risco, o DNA viral permanece de forma circular sem que haja integração ao DNA da célula, tal forma denomina episomal (REUSCHENBACH et al., 2023). A replicação acontece no interior do núcleo celular do hospedeiro (REUSCHENBACH et al., 2023). Esse mecanismo mostrou que o vírus depende da célula hospedeira para multiplicar, induzir a replicação celular e expressar a manifestação da infecção do vírus nas camadas superficiais do epitélio, assim liberando partículas para o meio infectado (ADORNO et al., 2020).

O HPV provoca fixação irreversível das lesões nas células de acordo com: predisposição genética, subtipo infectante, janela imunológica e tipo de tecido (DIZ e MEDEIROS, 2009; ADORNO et al., 2020). Os tumores provenientes do HPV apresentam variação na nomenclatura, como: carcinoma espinocelular (CEC), carcinoma adenoescamoso (ASC) e adenocarcinoma cervical (CA) (DIZ e MEDEIROS, 2009; ADORNO et al., 2020). Portanto, conforme com o nível de progressão e interiorização do câncer nas camadas de células, tem-se outra classificação referente ao grau (ADORNO et al., 2020; RE et al., 2023).

Do período da infecção até o desenvolvimento da neoplasia invasiva são manifestados quatro estágios: infecção epitelial metaplásico da zona de transformação por cepa oncogênica viral; persistência da infecção; progressão clonal de células do epitélio infectada a uma lesão pré-cancerosa (displasia e neoplasia intraepitelial); desenvolvimento de carcinoma com invasão da membrana basal do epitélio (DIZ e MEDEIROS, 2009). Existem várias patologias ocasionadas pelo HPV, como: verrugas genitais, laringea juvenil, papilomatose, câncer de vagina e vulva, câncer de pênis, câncer da cabeça e pescoço, e câncer invasivo de colo uterino (DIZ e MEDEIROS, 2009; LUXEMBOURG e MOELLER, 2017).

A relevância preponderante do HPV está na carcinogênese do colo do útero. Tipos de alto risco oncogênico acarreta ao surgimento de lesões de alto grau, chamadas neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) ou câncer do colo do útero, tipo espinocelular ou adenocarcinoma (LUXEMBOURG e MOELLER, 2017; REUSCHENBACH et al., 2023). Os HPV mais associados ao câncer são os tipos 16 e 18 (representam 70% dos carcinomas escamosos) em sequência 31, 33, 45, 52 e 58 (representam 89% dos cânceres epiteliais) (LUXEMBOURG e MOELLER, 2017; REUSCHENBACH et al., 2023). Já os HPV de baixo risco, sobretudo 6 e

11 que são os causadores dos condilomas estão presente em 90% das pacientes, as lesões costumam manifestar na região vulvar em tamanhos distintos (DIZ e MEDEIROS, 2009; LUXEMBOURG e MOELLER, 2017). Ademais, lesões de vagina, neoplasias intraepiteliais vaginais (NIVA) e vulva (NIV), a frequência é baixa em relação ao colo uterino, essas são induzidas sobretudo pelo HPV de elevado risco oncogênico (DIZ e MEDEIROS, 2009; LUXEMBOURG e MOELLER, 2017; REUSCHENBACH et al., 2023).

Inúmeros estudos evidenciaram que a maioria das mulheres sexualmente ativa terá em algum momento da vida contato com o HPV (LUXEMBOURG e MOELLER, 2017; REUSCHENBACH et al., 2023; RE et al., 2023). Jovens que são sexualmente ativas exibiram as maiores taxas de infecções ocorrentes e prevalentes por HPV, variando entre 50 e 80% de infecção com dois a três anos do começo da atuação sexual (MANHART et al., 2006; MOSCICKI, 2007; REUSCHENBACH et al., 2023). No entanto, grande parte das infecções é de caráter transitório, com clareamento do vírus cerca de dois anos. Portanto, foi observado que 10% não mostram clareamento, isso permite que a infecção prevaleça (MANHART et al., 2006; MARTEL et al., 2017). Essas infecções persistentes dos tipos oncogênicos de HPV, aumenta o risco da mulher desenvolver lesões precursoras ou câncer do colo do útero (MANHART et al., 2006; MARTEL et al., 2017). Notaram também, que o tipo 16 do HPV persisti por 10 anos e cerca de 17% das mulheres apresentaram NIC III ou câncer (MANHART et al., 2006). Após o contato com o HPV é sabido que existem três formas de manifestação da infecção: latente (detecta o DNA do vírus) sem apresentar modificação epitelial; subclínica (modificação citológica ou histológica induzida pelo HPV); clínica aparece verrugas genitais, sinais da doença observada pela mulher (MOSCICKI, 2007; LUXEMBOURG e MOELLER, 2017).

Anteriormente, as neoplasias intraepiteliais eram classificadas conforme o grau de agressão por células atípicas do epitélio. Neoplasia grau I, atipia celular ataca 1/3 da espessura do epitélio, no grau II acomete 2/3 da espessura do epitélio e no grau III a espessura do epitélio toda comprometida por atipia celulares. Esse critério foi adotado para o colo (NIC), vagina (NIVA) e vulva (NIV), também. Atualmente, tende-se a usar nova terminologia, LAST (*lower anogenital squamous terminology*), sendo a lesão grau I (NICI) denominada Baixo grau (LSIL) e as lesões grau II (NICII) e grau III (NICIII) de Alto grau (HSIL) (INCA, 2016; REUSCHENBACH et al., 2023; VALLS et al., 2023). Lesão grau II age de forma heterogênea, sendo que ocorre um bom estado com regressão espontânea ou outro momento uma agressão de forma progressiva. Baseado nisso, sugeriram um estudo imunohistoquímico da p16 nas lesões de grau II. Assim, caracterizaram o comportamento biológico dessas lesões,

classificando em baixo grau (p16 é negativa) e alto grau (p16 for positiva) (INCA, 2016; REUSCHENBACH et al., 2023; VALLS et al., 2023).

Geralmente, o câncer em fase inicial é assintomático. As manifestações clínicas costumam apresentar sangramento vaginal, dispareunia e corrimento, podendo ser aquoso, mucoide, purulento e fétido (PARVEEN et al, 2023; REUSCHENBACH et al., 2023; VALLS et al., 2023). Os sintomas são similares as doenças avançadas, tipo dor pélvica e/ou lombar com irradiação à região posterior dos membros. Em casos extremos, podem desenvolver sintomas decorrente de invasão ou obstrução das estruturas próximas, tipo hematúria e ureterohidronefrose secundários à invasão do trato geniturinário ou hematoquezia e suboclusão intestinal pela invasão do reto (DIZ e MEDEIROS, 2009; PARVEEN et al, 2023).

A maior parte das mulheres com neoplasia invasiva mostraram lesão visível no exame ginecológico. Entretanto, apresentação pode diversificar tanto como uma cérvix com aspecto aparentemente saudável, que a lesão só pode ser vista através do colposcópio, quanto uma lesão mais grosseira observada a olho nu (PARVEEN et al, 2023; REUSCHENBACH et al., 2023). O câncer normalmente surge na zona de transição (ZT), uma região dinâmica definida como junção escamocolunar (JEC) (DIZ e MEDEIROS, 2009). A lesão é similarmente a uma úlcera superficial, um tumor exofítico na exocervice, ou uma lesão infiltrativa na endocervice (DIZ e MEDEIROS, 2009). Dentre os desafios ao diagnóstico de adenocarcinoma, é que 15% das lesões não observadas estão presentes na endocervice (DIZ e MEDEIROS, 2009).

O diagnóstico de infecção pelo vírus HPV, a identificação e prevenção das lesões oriundas de células tumorais, são analisadas pelo exame de esfregaço cérvico vaginal e colposcopia (exame da vagina e do colo do útero com auxílio do colposcópio que permite detectar lesões). Esses também, são conhecidos por colpocitologia oncótica cervical, chamados de exames preventivos (PCCU) ou Papanicolau (SANTOS e RIBEIRO, 2020; MADEIRO e RUFINO, 2022). Em mulheres que apresentam alterações celulares visíveis e abruptamente invasiva durante o Papanicolau, pede-se uma biópsia, com extração de amostra de tecido que encaminha para ser analisada no microscópio (SANTOS e RIBEIRO, 2020; MADEIRO e RUFINO, 2022). Já aquelas que se encontram lesões imperceptíveis e exame de citologia oncótica anormal devem realizar a colposcopia com biópsia dirigida das lesões suspeitas. Na detecção de infecção por HPV, pode solicitar uma hibridização para verificar qual tipo de vírus (baixo ou alto risco) se faz presente (SANTOS e RIBEIRO, 2020).

O exame de colposcopia seguro deve mostrar toda a JEC e as lesões pressupostas devem-se realizar o exame anatomopatológico (DIZ e MEDEIROS, 2009). Por isso, que o diagnóstico dos carcinomas influencia diretamente nas medidas de tratamento recomendadas

pelo médico e aceita pelo paciente. Portanto, quanto mais antecipado for o diagnóstico, ou seja, se a neoplasia estiver no estágio I, as opções podem ser mais satisfatórias, levando a um bom prognóstico (LOPES et al., 2021). Entretanto, para o câncer em estágios avançados será preciso um maior tempo de tratamento (LOPES et al., 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que as práticas de testagem do exame citopatológico sejam mulheres entre 25 e 64 anos, atingindo 80% desse grupo, para que através do diagnóstico e tratamento correto, seja possível diminuir o risco da evolução mais agressiva dessa neoplasia em 90% dos casos (SANTOS e RIBEIRO, 2020; RE et al., 2023). A realização do exame nessa faixa etária é importante, porque existe grande incidência de lesões de alto grau. O intervalo entre os exames deve ser de no mínimo três anos, após duas coletas anuais, que tiveram como resultado negativo (SANTOS e RIBEIRO, 2020).

No entanto, testes citopatológicos deficientes, ou acontecimento de falso negativo, levaram ao desenvolvimento de novos avanços tecnológicos, tendo como objetivo a melhoria de qualidade e sensibilidade ao teste (SANTOS e RIBEIRO, 2020). Dentre esse, encontra-se HPV-DNA de elevado risco, o qual mostrou ser mais sensível do que a citologia cervical, pois, identificou mais mulheres com pré-câncer e câncer (SANTOS e RIBEIRO, 2020). Ao avaliar 42.209 mulheres notou-se que o vírus HPV eleva a sensibilidade ao NIC III por cerca de 28,3% em mulheres de 25 anos ou mais, igualando a citologia oncótica vaginal, em mulheres de 30 anos (PAULA, 2018). Os sintomas do câncer do colo do útero não são evidentes, esse pode ser visto de formas divergentes por outros profissionais. Dessa forma, é necessário analisar sintomatologia, a história de rastreamento dessas mulheres e a probabilidade de ser feito vários exames experimentais como: colposcopia e o exame de HPV (PAULA, 2018; PRIMO et al., 2020; SILVA et al., 2020). Além disso, a capacitação dos profissionais da saúde para identificar sinais e sintomas desse tipo de câncer, para ter um bom prognóstico devido está no estágio inicial (PAULA, 2018; PRIMO et al., 2020).

O teste micronúcleo como biomarcador é propício para pacientes que fazem radioterapia e quimioterapia, já que é seguro para evitar risco de câncer. O teste apresentou ser um excelente método para ajudar na identificação de possíveis neoplasias (CAMPELO et al., 2020). A análise de frequência de DNA é uma ferramenta benéfica para avaliar os riscos de câncer e/ou deformidades malignas, podendo esse teste ser utilizado como rotina (CAMPELO et al., 2020).

### 3.2 IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM NA OCORRÊNCIA DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO, MÉTODOS DE PREVENÇÃO E COMBATE DESSA NEOPLASIA

Devido ao elevado número de casos de mortalidade entre as mulheres com o CCU, a sociedade científica considerou a importância de pesquisar e classificar seus fatores de risco e dentre esses, destaca a infecção pelo HPV. Sendo este, considerado o protagonista determinante da causa da doença, encontrando-se em 70 a cada 100 casos de câncer cérvico-uterino, com ênfase nos subtipos virais 16 e 18 (TALLON et al., 2020). Além disso, observaram a influência dos fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do câncer. Dentre os fatores externos, ainda se encontram: comorbidades, aspectos socioeconômico, multiparidade, sexarca precoce, multiparceiros, as IST (*Chlamydia trachomatis* e *Herpes simplex vírus* - HSV), imunossupressão (tipo HIV) e história prévia de displasia escamosa da vulva ou vagina (ROZARIO et al., 2019; CAMPELO et al., 2020; LOPES et al., 2021).

Muitas mulheres não acreditam que o seu estilo de vida podem influenciar no desenvolvimento do CCU. De fato, o HPV é consequência do aumento do número de parceiros, também, pode está ligado com o uso prolongado de anticoncepcionais, que provavelmente aumenta as chances de contato com os subtipos distintos do vírus (PIPO, 2018; PARVEEN et al, 2023). Por esse motivo, que a idade é considerada um fator de risco muito alto. Outro fator relevante é o uso de tabaco, o qual libera substâncias químicas com elevado poder carcinogênico, e com o passar dos anos acaba atingindo todos os tecidos de revestimento, elevando a condições oncológicas (PIPO, 2018; LOPES et al., 2021).

Alguns estudos demonstraram que outros fatores predispostos como a baixa renda familiar, é o principal motivo que leva a vulnerabilidades aos tumores. Em seguida, o baixo nível de escolaridade, que acaba por limitar a adesão das mulheres as ações e medidas preventivas, dificultando o entendimento da importância da adesão da testagem (LUXEMBOURG e MOELLER, 2017; LOPES, et al., 2021; LATUL et al., 2024). Em relação ao estado civil, 68,1% das mulheres cumprem as medidas diagnósticas preventivas (MESQUITA et al., 2020). Decorrente a isso, verificou-se que o uso prolongado de relaxantes capilares químicos foi relacionado com o aumento do risco de câncer uterino entre mulheres na pós-menopausa, mas não entre mulheres na pré-menopausa (BERTRAND et al., 2023).

O rastreamento do câncer do colo uterino através do exame citopatológico, mostra com clareza que, a redução no número de óbitos está relacionada em detectar precocemente a lesões desencadeadoras da neoplasia (MARTEL et al., 2017; PARVEEN et al, 2023). Nesse sentido, alcançar a cobertura do rastreio a população-alvo, torna-se o elemento mais significativo na

redução da incidência e da mortalidade relacionada ao CCU (MARTEL et al., 2017). Por sua vez, nota-se que o percentual abrangido está associado à influência de caracteres socioeconômicos das mulheres e também da qualificação de profissionais de saúde para realização da coleta e do processamento do exame (PARVEEN et al, 2023). Assim, oferecer o exame de esfregaço cérvico vaginal e colpocitologia oncótica cervical às mulheres propensa a um maior risco e necessidade, torna-se um fator relevante para diminuir a discrepância no programa de rastreamento do CCU (SANTOS e RIBEIRO, 2020; MADEIRO e RUFINO, 2022).

Vários estudos evidenciaram que os países desenvolvidos com elevada renda obtiveram uma redução no número de mortes e incidência do CCU, devido à implantação de programa de rastreio sistematizado baseado no exame citopatológico (MESQUITA et al., 2020; SANTOS e RIBEIRO, 2020; PARVEEN et al, 2023). No entanto, para que o rastreamento diminua a ocorrência de CCU é preciso que alcance o maior número possível de mulheres, a fim de assegurar que as suscetíveis obtenham o acompanhamento e tratamento adequado (SANTOS e RIBEIRO, 2020).

Para o Brasil, implantar o processo de rastreamento sistematizado pode promover a utilização de testes de HPV, aumentar o intervalo de trienal para quinquenal e a faixa etária inicialmente dos 25 aos 30 anos. Nesse contexto, alguns estudos mostraram que o rastreio sistematizado do CCU por meio de testes de DNA-HPV poderia causar um efeito imediato na detecção de casos em fase inicial (TEIXEIRA et al., 2022). Assim, observou-se que o rastreamento para o CCU como ocorre no país não é suficiente para garantir o controle da doença. Esse quadro está relacionado à baixa cobertura, dificuldade no acompanhamento das mulheres que apresentam resultados alterados no exame citopatológico, bem como o diagnóstico confirmado do CCU. Portanto, verificou-se que existe a necessidade de melhores estratégias de detecção de forma precoce da doença, estabelecer o método de avaliação e monitoramento contínuo das ações (TEXEIRA et al., 2022).

Atualmente, a vacina do HPV é ofertada para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 9 a 13 anos (INCA, 2021) devido ao sistema imunológico mostrar melhor resposta imunológica às vacinas para HPV (RODRIGUES e SOUSA, 2015; LUXEMBOURG e MOELLER, 2017). O esquema vacinal é oferecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde – SUS. A vacina pode ser oferecida para indivíduos de 9 a 26 anos de idade convivendo com HIV. Tal população está vinculada como prioritária, ressaltando ainda que as complicações decorrentes do HPV são mais frequentes em pacientes portadores de HIV e da síndrome da imunodeficiência adquirida

(AIDS). Para tal situação, faz-se necessário mostrar prescrição médica e o esquema vacinal com três doses com intervalo de 0, 2 e 6 meses (BRASIL, 2020).

Conforme os critérios de estratificação de risco são apontados: radioterapia adjuvante, que enfatiza o risco intermediário 2 ou mais critérios de Sedlis, o qual mostra a invasão angiolímfática/invasão estromal profunda (terço profundo/acima de 10 mm) / tumor acima de 4 cm. Outra seria a quimioterapia adjuvante, com elevado risco de N+/ margem toda envolvida/paramétrio todo envolvido. Em seguida, a quimioterapia de consolidação, a qual tem indicação para pacientes de elevado risco, do tipo: histologia adenocarcinoma, EC III ou IV ou N+ (LOPES et al., 2021).

Além desses, Lopes et al. (2021) mostra que a quimioterapia neoadjuvante não é considerada como conduta padrão, sendo ponto de discussão multidisciplinar. No entanto, costuma ser indicada para gestação e preservação de fertilidade. Por último, a quimioterapia na doença metastática, os critérios adotados vão depender dos sintomas e da performance status da paciente. Sendo necessário definir o propósito do tratamento, como curativo ou paliativo.

### 3.3 UTILIZAÇÃO DA FITONANOMEDICINA PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER CERVICAL

As fitomoléculas são fitoquímicos com substâncias bioativas com propriedades quimiopreventivas e defensivas em situações *in vitro* e *in vivo* (CHOUDHURY et al., 2019). Essas são classificadas de acordo com sua composição química, como: carotenoides, alcaloides, polifenóis ou compostos de nitrogênio. Por causa de circundar inúmeras vias de sinalização que são perturbadas durante a gênese, proliferação e propagação de tumores, estas substâncias demonstraram interferir na regulação e proliferação celular (DOU et al., 2018; SEBER et al., 2020). As fitomoléculas estão presentes em frutas, vegetais, produtos vegetais e cereais (SURH, 2003; PRIYADARSINI e NAGINI, 2012). As fitomoléculas que inibe e causam apoptose celular do câncer cervical são: quercetina, kaempferol, apigenina, genisteína, naringina, antocianidinas, silimarina, silibinina, ácido caféico, gergelim, saponinas, indol-3-carbinol, betaína, piperina, curcumina, ácido cinâmico, resveratrol,  $\beta$ -sitosterol, sulforafano, alicina, hesperidina, galato de epigallocatequina, cianidina-3-O-glicosídeo, piperlongumina, ácido gálico, ácido elágico, ácido ferúlico e oroxilina A (KASHAFI et al., 2017; CHEN et al., 2022).

Admite-se que a maioria dos fitoquímicos sejam medicamentos potentes para combater os cânceres, devido à sua supressão significativa da angiogênese e crescimento celular (CHOUDHURY et al., 2019; TINOUSH, SHIRDEL, WINK, 2020). Esses fitoquímicos demonstraram ser eficazes no tratamento de vários tumores que são resistentes à terapia com

medicamentos convencionais, pois, modificando a expressão dos transportadores de cassete de ligação de ATP, afetando outras moléculas em conjunto com outras drogas anticâncer (TINOUSH, SHIRDEL, WINK, 2020). Por meio da Tabela 2 é possível verificar algumas fitomoléculas que combatem no câncer cervical e onde são encontradas nos alimentos.

Tabela 2 Fitomoléculas que combatem o câncer cervical e onde são encontradas na natureza

<b>Fitomoléculas</b>	<b>Processo de combate do câncer cervical através dos fitoquímicos</b>	<b>Alimento que apresentam as fitomoléculas</b>
Kaempferol	Induzi a apoptose e inibia proliferação em células de câncer cervical humano (Tu et al., 2016). Aumenta a apoptose em células HeLa de câncer cervical humano via PI3K / AKT e vias da telomerase (KASHAFI et al., 2017).	Espinafre, couve, cebolas, frutas vermelhas.
Apigenina	Causa estresse oxidativo induzindo a apoptose em várias linhas celulares derivadas do câncer cervical (SOUZA et al., 2017). Efeitos anticancerígenos em células do colo do útero (CHEN et al., 2022).	Laranja, cebola, salsa, camomila e manjeriço.
Genisteína	Inibi o aparecimento de células de câncer cervical, através da modulação da matriz metaloproteinase-9 e impede a expressão da matriz metaloproteinase-1 tecidual (HUSSAIN et al., 2012).	Grau-de-bico e soja (derivados como: leite, tofu, proteína).
Gergelim	Previne a proliferação e migração de células HeLa, desencadeando a apoptose mediada por estresse do retículo endoplasmático, promove autofagia e morte autofágica em células cancerígenas (DOU et al., 2018)	Gergelim e seus derivados.
Curcumina	Faz com que as células cancerígenas do colo do útero sofram apoptose (SINGH et al., 2013).	Cúrcuma, curry e açafrão da terra.
Ácido cinâmico	Ao inibir as histonas desacetilases (HDACs) e desencadeiam morte das células cancerígenas do colo do útero (ANANTHARAJU et al., 2017).	Café, maçãs, frutos cítricos, cereais, etc.
Resveratrol	Causa apoptose em linhagens celulares derivadas do câncer cervical de várias maneiras (GARCIA-ZEPEDA et al., 2013).	Amendoim, morango, cacau, amora, framboesa, mirtilo, uva e suco de uva integral.
Alicina	Eliminou as células cancerosas do colo do útero (ZHANG e YANG, 2019).	Alho, cebola e cebolinha.
Hesperidina	Inibiu a via de estresse do retículo endoplasmático (RE) e desencadeou a apoptose (WANG et al., 2015).	Hortelã, frutas cítricas (limão, laranja e tangerina).
Piperlongumina	Aumenta a capacidade da doxorubicina e do paclitaxel para induzir a morte celular das células do câncer cervical (SEBER et al., 2020).	Pimenta-preta ou pimenta do reino ( <i>Piper guineense</i> ).
Ácido gálico	Diminuir a sobrevivência, proliferação, invasão e angiogênese celular do câncer cervical (ZHAO e HU, 2013).	Café, uva e pequi.
Ácido elágico	Inibe as células HeLa no câncer cervical (GUO; ZHANG; FU, 2016).	Romã, uva, chá verde e nozes.
Oroxilina A	Reduz o peso e volume do tumor (LI et al., 2009).	Maracujá.

Fonte: Do Autor

Os fitoquímicos e derivados de plantas apresentam um impacto anticancerígeno que é baseado principalmente no início de apoptose, redução da inflamação, parada do ciclo celular, redução da proliferação celular e desequilíbrio glicólise, através de diferentes mecanismos intracelulares (SINGH et al., 2017; WOZNIK et al., 2021).

### 3.4 INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS APLICADAS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER UTERINO

A medicina vem vivenciando uma revolução em virtude das inovações tecnológicas. Nesse cenário, as novidades podem trazer como objetivo potenciais mudanças que podem gerar novos produtos, processos e métodos. Nesse sentido, foi possível evidenciar que a utilização da microespectroscopia no infravermelho médio por transformada de Fourier (FTIR) que obteve diferenças confiáveis na assinatura espectral de células e/ou lesões uterinas benignas e malignas, principalmente em termos de composição de lipídios e ácidos nucleicos (BELLONI et al., 2024). A usar a proteína 4 do epidídimo humano (HE4) como agente de diagnóstico e marcador de prognóstico de câncer cervical, verificou-se que a HE4 foi útil para o diagnóstico dessa doença, porém, o prognóstico varia com a marca (DUBEY et al., 2023). Nesse seguimento, a microscopia vital portátil (HVM) proporcionou uma avaliação fácil, em tempo real e não invasiva de lesões cervicais, através da identificação de alterações microvasculares (LATUL et al., 2024). Portanto, o HVM oferece uma oportunidade para triagem no local de atendimento, as quais podem permitir decisões imediatas de tratamento (ver e tratar) e reduzir o número de intervenções cirúrgicas desnecessárias (LATUL et al., 2024).

Com relação ao tratamento de câncer cervical, alguns pesquisadores descobriram que a Manzamine A' (esponja marinha encontrada nos recifes de coral) foi capaz de inibir a proliferação de miomas (tumores) uterinos tanto *in vivo* quanto *in vitro*, por meio da proteína esterol O-acilcoenzima A (SOATs), sugerindo uma promissora abordagem terapêutica para os tumores uterinos (LIN et al., 2023). Também, foi desenvolvido um algoritmo *stacked-ellipse* que auxilia na radioterapia adaptativa para segmentar com precisão o útero de pacientes com câncer cervical através de ultrassonografia 3-D obtida pelo sistema *Clarity* (MASON et al., 2020).

Vale ressaltar que os progressos tecnológicos na ressonância magnética aprimoram a caracterização do câncer do colo do útero, representando uma ferramenta com alta capacidade diagnóstica (RE et al., 2023). Assim como, a inteligência artificial (IA) apresentou um desenvolvimento significativo para análise de imagens médicas, e as imagens de pré-tratamento podem determinar automaticamente a estratégia de tratamento e o prognóstico (RE et al., 2023). Nesse sentido, foi desenvolvido modelos de aprendizado de máquina de inteligência artificial para prever a sobrevivência, recorrência específica do local e para orientar no cuidado do câncer cervical (GUO et al., 2021). Esses modelos de aprendizado de máquina apresentaram a melhor previsão do prognóstico do câncer cervical, quando comparado com os modelos tradicionais, pois podem prever a sobrevivência e a recorrência específica do local simultaneamente,

especialmente quando se utilizam múltiplas variáveis. Além disso, os autores comentaram que essa nova calculadora foi baseada na web, essa pode fornecer aos médicos informações úteis e ajudá-los a tomar decisões individuais de acompanhamento pós-operatório e estratégias de tratamento adicionais (GUO et al., 2021). Outros estudos em grande escala avaliaram a detecção assistida pela inteligência artificial (IA) de lesões intraepiteliais cervicais (NIC) de forma significativa no rastreamento dessa patologia, podendo reduzir as colposcopias desnecessárias (BAO; BI; ZHANGV, 2020; BAO; SUN; ZHANG, 2020).

#### 4 CONCLUSÕES

Por meio deste levantamento bibliográfico pode-se concluir que o HPV é o principal fator de risco para obtenção do CCU. Todavia, existem outras causas, como: relação sexual precoce, múltiplos parceiros sexuais, imunossupressão crônica, etc. Para minimizar taxa de mortalidade devido ao câncer cervical decorre da adoção de medidas de prevenção primária, de diagnóstico e tratamento da neoplasia.

Os fitoquímicos presentes nas plantas apresentam atividades antitumoral, com alto potencial quimiopreventivo e terapêutico contra o câncer cervical. Portanto, a ingestão de maiores quantidades de vegetais, frutas e produtos integrais deve ser sugerida para a prevenção de cânceres, inclusive o CCU.

As inovações tecnológicas aplicada no diagnóstico e tratamento do CCU, como: inteligência artificial, biomarcadores (HE4), modelo de aprendizado, uso de algoritmo (*stacked-ellipse*) e microscopia vital portátil, tem ajudado a rastrear e tratar essa neoplasia, com mais agilidade e segurança, auxiliando o profissional da saúde na tomada de decisão.

## REFERÊNCIAS

ADORNO, A. F. et al. A utilidade da captura híbrida para o HPV de alto risco em pacientes com atipia de células escamosas na colpocitologia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/7qrx97XcvFKfQFHZWjBMPj/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 10 ago. 2022.

ALI, M. et al. Prevention of uterine fibroids: Molecular mechanisms and potential clinical application. **Journal of Endometriosis and Uterine Disorders**, v. 1, 100018, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10451784/pdf/nihms-1922225.pdf>. Acesso em: 20 out. 2023.

ANANTHARAJU, P. G. et al. Induction of colon and cervical cancer cell death by cinnamic acid derivatives is mediated through the inhibition of Histone Deacetylases (HDAC). **PLoS One**, v. 12, n. 1, e0186208, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29190639/>. Acesso em: 15 out. 2023.

BAO, H. L.; BI, H.; ZHANGV, X. S. Artificial intelligence-assisted cytology for detection of cervical intraepithelial neoplasia or invasive cancer: a multicenter, clinical based, observational study. **Gynecologic Oncology**, v.159, p. 171–178. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32814641/>. Acesso em: 15 out. 2023

BAO, H. L.; SUN, X. S.; ZHANG, Y. The artificial intelligence-assisted cytology diagnostic system in large-scale cervical cancer screening: a population based cohort study of 0.7 million women. **Cancer Medicine**, v. 9, p.6896–6906, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32697872/>. Acesso em: 15 out. 2023.

BELLONI, A. et al. FTIR Microspectroscopy as a new probe to study human uterine lesions: Characterization of tumor cell lines from uterine smooth muscle cells and evaluation of EPA and DHA in vitro treatments. **BBA - Molecular Basis of Disease**, v. 1870, 166873, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37666437/>. Acesso em: 16 out. 2023.

BEREK, J. S. **Berek e Novak: tratado de ginecologia**. 15. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p. 954–958.

BERTRAND, K. A. *et al.* Hair relaxer use and risk of uterine cancer in the Black Women's Health Study. **Environmental Research**, v. 239, Part 1, p.117-228, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37821068/>. Acesso em: 17 out. 2023.

BRASIL. **HPV – Papilomavírus humano**. 2020. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/hpv#conteudoInicio>. Acesso em: 13 set. 2022.

CAMPELO, R. C. et al. Teste de micronúcleo para detecção de instabilidade genômica em lesão cervical por papilomavírus humano / Micronucleus test to detect genomic instability in cervical lesion by human papillomavirus. **Journal of Nursing and Health**, v. 10, n. 2, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1104139>. Acesso em: 2 set. 2022.

CHEN, Y. H. *et al.* Anticancer effects and molecular mechanisms of apigenin in cervical cancer cells. **Cancers (Basel)**, v. 14, p. 1824, 2022. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8998024/#:~:text=This%20study%20revealed%20the%20effects,EMT%20of%20cervical%20cancer%20cells>. Acesso em: 10 out. 2023.

CHOUDHURY, H. et al. Rising horizon in circumventing multidrug resistance in chemotherapy with nanotechnology. **Material Science & Engineering C**, v.101, p. 596– 613, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493119304941>. Acesso em: 18 out. 2023.

DIZ, M. D. P. E.; MEDEIROS, R. B. Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. **Revista Médica**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 7 – 15, 2009. Disponível em: [www.revistas.usp.br](http://www.revistas.usp.br). Acesso em: 2 nov. 2022.

DOU, H. et al. Sesamin induces ER stress-mediated apoptosis and activates autophagy in cervical cancer cells. **Life Science**, v. 200, p. 87–93, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505783/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

DUBEY, H. et al. Evaluation of HE4 as a prognostic biomarker in uterine cervical cancer. **Cancer Treatment and Research Communications**, v. 34, 100672, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468294222001630>. Acesso em: 15 out. 2023.

GARCIA-ZEPEDA, S. P. *et al.* Resveratrol induces cell death in cervical cancer cells through apoptosis and autophagy. **European Journal Cancer of Prevention**, v. 22, p. 577–84, 2013.

GUO, C. et al. Novel artificial intelligence machine learning approaches to precisely predict survival and site-specific recurrence in cervical cancer: A multi-institutional study. **Translational Oncology**, v. 14, e101032, 2021.

GUO, H.; ZHANG, D.; FU, Q. Inhibition of Cervical Cancer by Promoting IGFBP7 Expression Using Ellagic Acid from Pomegranate Peel. **Medical Science Monitor**, v. 22 p. 4881–4886, 2016.

HUANG, S.; HE, F. Cervical cancer invading the uterine corpus and sigmoid colon: A case report. **Case Reports in Women's Health**, v. 36, e00455, p. 1-3, 2022.

HUSSAIN, A. et al. Inhibitory effect of genistein on the invasive potential of human cervical cancer cells via modulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1 expression, **Cancer Epidemiol**, v. 36, p. 387–393, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Controle do câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-do-colo-do-uterio/dados-e-numeros/mortalidade>. Acesso em: 29 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2. ed. revista atualizada. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2016. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaorastraementodocancerdocolodoutero\\_2016\\_corrigido.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaorastraementodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf). Acesso em: 31 ago. 2022.

KASHAFI, E. et al. Kaempferol increases apoptosis in human cervical cancer HeLa cells via PI3K/AKT and telomerase pathways. **Biomedicine Pharmacotherapy**, v. 89, p. 573-577, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258039/>. Acesso em: 5 ago. 2023.

KHUMALO, P. G. et al. Trends in cervical cancer screening research in sub-Saharan Africa: A bibliometric analysis of publications from 2001 to 2020. **Journal of Cancer Policy**, v. 34, p. 100-356, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35995396/>. Acesso em: 15 set. 2023.

LATUL, Y. P. et al. Handheld vital microscopy for the identification of microcirculatory alterations in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. **Microvascular Research**, v. 151, p. 104 - 608, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026286223001346?via%3Dihub>. Acesso em: 01 nov. 2023.

LI, H. N. et al. Apoptosis induction of oroxylin A in human cervical cancer HeLa cell line in vitro and in vivo. **Toxicology**, v. 257, p. 80-85, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19135124/>. Acesso em: 15 set. 2023.

LI-CHUN, L. et al. Oxidative stress mediates the inhibitory effects of Manzamine A on uterine leiomyoma cell proliferation and extracellular matrix deposition via SOAT inhibition. **Redox Biology**, v. 66, p. 102 - 861, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37666118/>. Acesso em: 18 out. 2023.

LOPES, A. et al. (org.). **Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologias: ginecologia oncológica**. A. C. Camargo Cancer Center. 5. ed. 2021. *E-book*. Disponível em: <https://www.accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/quinta-edicao-do-manual-de-condutas-e-praticas-oncologicas-do-accamargo>. Acesso em: 13 set. 2022.

LOPES, A. B. B. et al. Câncer de colo de útero. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 16428-16438, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/33888/pdf>. Acesso em: 16 nov. 2023.

LUXEMBOURG, A.; MOELLER, E. 9-Valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. **Expert Review Vaccines**, v. 16, p. 1119 – 39, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28956458/>. Acesso em: 10 set. 2023

MADEIRO, A.; RUFINO, A. C. Cobertura e fatores associados à não realização do exame citopatológico do colo do útero entre mulheres brasileiras de 18 a 39 anos. **Journal of Health and Biological Sciences**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2022. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/07/1378520/3521.pdf>. Acesso em 25 de set 2022.

MANHART, L. E. et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 33, n. 8, p. 502-508, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16572039/>. Acesso em: 17 set. 2023.

MARTEL, C. *et al.* Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. **International Journal of Cancer**, v.141, p. 664–670, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369882/>. Acesso em: 10 set. 2023.

MASON, S. A. The stacked-ellipse algorithm: an ultrasound-based 3-d uterine segmentation tool for enabling adaptive radiotherapy for uterine cervix cancer. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 46, p. 1040-1052, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7043010/>. Acesso em: 10 ago. 2023.

MESQUITA, A. D. *et al.* Conhecimentos, atitudes e práticas de mulheres frente ao exame preventivo do câncer do colo uterino. **Journal Health Npeps**, v. 5, n. 1, p. 261 – 275. 2020. Disponível em: <https://periodicos.unemat.br/index.php/jhnpeps/article/view/4184>. Acesso em: 14 set. 2022.

MOSCICKI, A. B. HPV infections in adolescents. **Dis Markers**, v. 23, p. 229-234, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17627058/>. Acesso em: 18 set. 2023.

PARVEEN, S.; MASOOD, S.; KUMAR, S.; BANERJEE, M. Phytonanomedicine: A therapeutic approach for cervical cancer. **Open Nano**, v. 13, p. 100178, 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352952023000579>. Acesso em: 18 out. 2023.

PAULA, L. L. R. J. **Comparação do itinerário diagnóstico de mulheres em tratamento de câncer do colo do útero usuárias do Sistema Único de Saúde e do Sistema de Saúde Suplementar**. 2018. Tese (Doutorado em Ciências) - Fundação Antônio Prudente (FAP), São Paulo, 2018. Disponível em: <https://accamargo.phlnet.com.br/Doutorado/2018/LRJPaula/LRJPaula.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2022.

PIPPO, A. *et al.* Tabaquismo y género: conocimiento sobre enfermedades tabaco- dependientes en la mujer, entre usuarias hospitalizadas en hospitales públicos de Montevideo 2017. **Revista Uruguaya de Medicina Interna**, v. 3, n. 2, p. 22–30, 2018. Disponível em: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972018000200022](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972018000200022). Acesso em: 13 set. 2022.

PRIMO, W. Q. S. P.; SPECK, N. M. G.; ROTELI-MARTINS, C. M. Chamada para eliminar o câncer de colo de útero na próxima década com foco no Brasil. **Revista Femina**, v. 49, n. 1, p. 12-3, 2020. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1146941/femina\\_2020\\_491\\_p12-13-chamada-para-eliminar-o-cancer-de-colo-\\_A41tr2g.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1146941/femina_2020_491_p12-13-chamada-para-eliminar-o-cancer-de-colo-_A41tr2g.pdf). Acesso em: 18 set. 2022.

PRIYADARSINI, R.V.; NAGINI, S. Cancer chemoprevention by dietary phytochemicals: promises and pitfalls, **Curr Pharm Biotechnol**, v. 13, p.125–136, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21466433/>. Acesso em: 05 ago. 2023.

RE, G. L. *et al.* Role of MRI in the Assessment of Cervical Cancer. **Seminars in Ultrasound CT and MRI**, v. 44, p. 228-237, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37245887/>. Acesso em: 19 set. 2023.

RODRIGUES, A. F.; SOUSA, J. A. Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico. **Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 4, p. 197–202, 2015. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/6043>. Acesso em: 20 set. 2022.

ROZARIO, S. et al. Caracterização de mulheres com câncer cervical atendidas no Inca por tipo histológico. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, n. 88, p. 1–13, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/WM3SZJDQCbXm9cbkchJhqLq/?lang=pt>. Acesso em: 30 ago. 2022.

SANTOS, M. J. S.; RIBEIRO, A. A. Estratégias utilizadas para melhorar a qualidade dos exames citopatológicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, p. 1–7, 2020. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/104>. Acesso em: 16 set. 2022.

SEBER, S. et al. Piperlongumine increases the apoptotic effect of doxorubicin and paclitaxel in a cervical cancer cell line. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 23, p. 386–391, 2020. Disponível em: [https://journals.lww.com/njcp/fulltext/2020/23030/piperlongumine\\_increases\\_the\\_apoptotic\\_effect\\_of.18.aspx](https://journals.lww.com/njcp/fulltext/2020/23030/piperlongumine_increases_the_apoptotic_effect_of.18.aspx). Acesso em: 10 ago. 2023.

SILVA, M. L. et al. Conhecimento de mulheres sobre câncer de colo do útero: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 7263-7275, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/Oficina%20OrbTec/Downloads/admin,+Art+005+BJHR.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2023.

SINGH, A. K.; MISRA, K. Human papilloma virus 16 E6 protein as a target for curcuminoids, curcumin conjugates and congeners for chemoprevention of oral and cervical cancers. **Interdisciplinary Science**, v. 5, p. 112–118, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740392/>. Acesso em: 18 ago. 2023.

SINGH, V. K. et al. Intracatinol synergistically enhances the anticancerous activity of cisplatin in human A549 cells via p38 MAPK/p53 signalling, **Apoptosis**, v. 22, p. 1273–1286, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756530/>. Acesso em: 15 maio 2023.

SOUZA, A. F. D, COSTA, L. H. R. Conhecimento de Mulheres sobre HPV e Câncer do Colo do Útero após Consulta de Enfermagem. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 61, n. 4, p. 343 – 350, 2015. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-847047>. Acesso em: 28 ago. 2022.

SOUZA, D. R.; CATÃO, R. M. R. A importância do conhecimento sobre papilomavírus humano: considerações gerais. **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 8, n.2, p. 1–14, 2012. Disponível em: <https://docplayer.com.br/12453351-A-importancia-do-conhecimento-sobre-papilomavirus-humano-consideracoes-gerais.html>. Acesso em: 28 ago. 2022.

SOUZA, R. P. et al. Oxidative Stress Triggered by Apigenin Induces Apoptosis in a Comprehensive Panel of Human Cervical Cancer-Derived Cell Lines. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2017, p. 1512745, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278229/>. Acesso em: 10 out. 2023.

SURH, Y.J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals, **Nature Reviews Cancer**, v. 3, p. 768–80, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14570043/>. Acesso em: 10 ago. 2023.

TALLON, B. et al. Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). **Revista Debate em Saúde**, v. 44, n. 125, p. 362-371, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/rtpBHcDBNzw45zrxFNkw3sf/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 set. 2022.

TEIXEIRA, M. T. B. et al. Detecção precoce e prevenção do câncer do colo do útero: conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais ESF. **Ciência Saúde Coletiva**, v. 27, n. 6, p. 2291 – 2302. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Z3tXcyhpMP6MLcJzTCmq9bn/>. Acesso em: 14 ago. 2022.

TINOUSH, B.; SHIRDEL, I.; WINK, M. Phytochemicals: Potential Lead Molecules for MDR Reversal. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 832, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00832/full>. Acesso em: 13 ago. 2023.

TU, L.Y. et al. The mechanism of kaempferol induced apoptosis and inhibited proliferation in human cervical cancer SiHa cell: From macro to nano. **Scanning**, v. 38, p. 644–653, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26890985/>. Acesso em: 13 ago de 2023.

VALLS, J. et al. Performance of standardised colposcopy to detect cervical precancer and cancer for triage of women testing positive for human papillomavirus: results from the ESTAMPA multicentric screening study. **Articles**, v. 11, p. 350-360, 2023. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2822%2900545-9>. Acesso em: 6 out. 2023.

WANG, Y. et al. Hesperidin inhibits HeLa cell proliferation through apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress pathways and cell cycle arrest. **BMC Cancer**, v. 15, p.682, 2015. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1706-y>. Acesso em: 7 ago. 2023.

WOZNIAK, M.; KRAJEWSKI, R.; MAKUCH, S.; AGRAWAL, S. Phytochemicals in Gynecological Cancer Prevention, **International Journal Molecular Sciences**, v. 22, p.1-19, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/3/1219>. Acesso em: 13 ago. 2023.

ZHANG, Q.; YANG, D. Allicin suppresses the migration and invasion in cervical cancer cells mainly by inhibiting NRF2. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v.17, p. 1523–1528, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783417/>. Acesso em: 10 ago. 2023.

ZHAO, B.; HU, M. Gallic acid reduces cell viability, proliferation, invasion and angiogenesis in human cervical cancer cells. **Oncology Letters**, v. 6, p. 1749–1755, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24843386/>. Acesso em: 10 maio 2023.