

Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**IDENTIFICAÇÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS
E PREVALÊNCIA DO HPV EM AMOSTRAS DE PACIENTES COM
CÂNCER DE VULVA DO ESTADO DO MARANHÃO**

ANA GABRIELLY DE MELO MATOS

São Luís -MA

2025

ANA GABRIELLY DE MELO MATOS

**IDENTIFICAÇÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS
E PREVALÊNCIA DO HPV EM AMOSTRAS DE PACIENTES COM
CÂNCER DE VULVA DO ESTADO DO MARANHÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção de título de Mestre.

Área de concentração: HPV e Câncer

Orientador: Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva

Coorientadora: Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho

Coorientador: Prof. Dr. Antonio Augusto Lima Teixeira Júnior

Coordenador: Prof. Dr. Marcelo de Souza Andrade

São Luís -MA

2025

ANA GABRIELLY DE MELO MATOS

**IDENTIFICAÇÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS
E PREVALÊNCIA DO HPV EM AMOSTRAS DE PACIENTES COM
CÂNCER DE VULVA DO ESTADO DO MARANHÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora de Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em 06/01/2025.

Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva (Orientador)

Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho (Coorientadora)

Universidade Estadual do Maranhão

**Prof. Dr. Antonio Augusto Lima Teixeira Junior
(Coorientador)**

Instituto de Desenvolvimento e Aprendizagem

Prof. Dra. Susanne Suely Santos da Fonseca (1º avaliador)
Universidade Federal do Pará

Prof. Dra. Flavia Castello Branco Vidal Cabral (2º avaliador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade (3º avaliador)
Universidade Federal do Maranhão

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

de Melo Matos, Ana Gabrielly.

IDENTIFICAÇÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS E
PREVALÊNCIA DO HPV EM AMOSTRAS DE PACIENTES COM CÂNCER DE
VULVA DO ESTADO DO MARANHÃO / Ana Gabrielly de Melo Matos.
- 2026.

74 f.

Coorientador(a) 1: Jaqueline Diniz Pinho.

Coorientador(a) 2: Antonio Augusto Lima Teixeira
Júnior.

Orientador(a): Gyl Eanes Barros Silva.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2026.

1. Neoplasias Vulvares. 2. Hpv. 3. Imuno-
histoquímica. 4. Pcr. 5. P16ink4. I. Barros Silva, Gyl

Aos meus pais, pelo amor incondicional e por
acreditarem em cada passo do meu caminho.
À minha irmã, que é fonte constante de apoio,
inspiração e companheirismo.
Dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre esteve presente em cada etapa desta caminhada. Sem Ele, nada disso teria sido possível. Hoje, ao olhar para trás, reconheço que cada espera, cada desafio e cada dificuldade enfrentada tiveram um propósito maior. Foram esses momentos que fortaleceram minha fé, moldaram minha perseverança e me prepararam para chegar até aqui.

À minha família, especialmente aos meus pais Fabiana e José Wilton e à minha irmã Stefanny Brenda, expresso minha mais profunda gratidão. Sou imensamente abençoada pelo amor incondicional, pelo apoio constante e pela torcida diária, mesmo quando a distância física se fez presente. Em nenhum momento me senti sozinha, pois sempre estive amparada pela força, pelos ensinamentos e pelos valores que vocês me transmitiram. Vocês são a razão de tudo, minha base, meu refúgio e a melhor parte de mim.

Aos meus avós Fátima, Mauro, Maria e Antônio Mariano (*In memoriam*), agradeço por acreditarem na minha trajetória e por confiarem nos meus sonhos.

Aos amigos Thiago, Angra, João Marcos e Cinthya, agradeço por permanecerem presentes mesmo à distância. O carinho, a amizade e a torcida pela minha felicidade sempre foram sentidos e fizeram diferença ao longo desse percurso.

Ao meu orientador, professor Gyl Eanes, meu sincero agradecimento pela oportunidade concedida, pela confiança depositada em mim e por abrir as portas do laboratório para o desenvolvimento deste trabalho. Sua orientação, disponibilidade e apoio foram importantes ao longo de todo esse processo de formação acadêmica e científica.

Aos meus coorientadores, profa. Jaqueline e prof. Augusto, deixo minha mais profunda gratidão. À profa. Jaqueline, agradeço por aceitar estar comigo desde a graduação, pelos inúmeros dias dedicados à escrita, pela escuta sensível e pela compreensão em tantos momentos. Sua dedicação e compromisso com a formação de seus orientandos são inspiradores. Ao prof. Augusto, agradeço imensamente pela confiança, pelas longas noites que se estenderam até a madrugada na bancada, pela paciência, pela humanidade. Muito obrigada a vocês por aceitarem caminhar comigo, cada um segurando uma de minhas mãos, tornando essa trajetória mais leve e possível.

Aos amigos que me acolheram desde o início deste novo desafio acadêmico: Denner Rodrigo, Letícia Millene, Eldevan e João Victor. Sou profundamente grata pela sensibilidade, pelo companheirismo e pela generosidade em compartilhar conhecimentos, muitas vezes por meio dos seus próprios experimentos. Obrigada por compreenderem os dias difíceis da pesquisa, por terem paciência diante das incertezas e por caminharem comigo na busca por soluções,

sempre com respeito, carinho e empatia.

Aos meus companheiros do GEPAM: Kwang Teófilo, Bruna, Wesliany, Arthur, Nallanda, Isabella, Gilvan, Fran, Letícia, Emmy, Rizza, João Pedro, Juliana e Luís, minha gratidão por todo o aprendizado compartilhado. Que privilégio é conviver com pessoas generosas, solícitas e comprometidas com a ciência.

Aos parceiros do LIME: Ary, Pedro, Ray, Victor, Francisco e Aryadna, agradeço por estenderem a mão nos momentos em que precisei. O apoio, a colaboração e a disponibilidade de vocês foram importantes.

Ao professor Marcelo, agradeço pelas orientações, conselhos e contribuições em diferentes momentos. Ao senhor José, deixo registrada minha gratidão por toda a assistência, apoio técnico e orientação prestados com tanta dedicação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, agradeço pela oportunidade de crescimento acadêmico, científico e pessoal ao longo desses quase dois anos.

À CAPES, expresso minha gratidão pelo suporte financeiro, fundamental para a viabilização e continuidade desta pesquisa.

Aos hospitais Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, Hospital de Câncer Dr. Tarquínio Lopes Filho e Hospital do Câncer Aldenora Bello, agradeço pela autorização e apoio institucional que tornaram possível a realização desta pesquisa em suas dependências.

Por fim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, seja por meio de apoio técnico, científico, emocional ou institucional, deixo aqui meu mais sincero agradecimento.

*"Para que todos vejam, e saibam, e considerem, e
juntamente entendam que a mão do Senhor fez isso".
(Isaías 41:20)*

RESUMO

O câncer de vulva (CV), embora raro, representa um desafio para a saúde pública, predominantemente em regiões com marcantes desigualdades socioeconômicas e acesso limitado ao diagnóstico precoce, como algumas regiões do Brasil, especialmente o estado do Maranhão. Segundo a OMS, CV pode surgir por duas vias etiológicas: a via HPV-dependente e a via HPV-independente. Porém, a ausência de estudos locais sobre os aspectos epidemiológicos, clínicos e moleculares dessa neoplasia evidencia uma lacuna no entendimento da doença no estado. O objetivo deste estudo é investigar a associação entre a infecção por HPV, o perfil de expressão proteica (p16^{INK4a}, p53 e Ki-67) e as características clínicas, histopatológicas e epidemiológicas de pacientes diagnosticadas com CV no período de 2013 a 2023. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, de base hospitalar, com análise de amostras arquivadas e dados clínico-epidemiológicos. Foram analisadas variáveis clínicas, epidemiológicas e histopatológicas, associadas à avaliação da expressão proteica por imuno-histoquímica (IHQ), bem como à detecção molecular do HPV por reação em cadeia da polimerase (PCR). As associações foram avaliadas por testes estatísticos bivariados. Foram analisados 76 casos, predominando pacientes acima de 60 anos, média de 64,7 anos, com baixa escolaridade, procedentes majoritariamente do norte maranhense e com tumores moderadamente diferenciados (G2) em 60,5% dos casos. A IHQ mostrou expressão positiva de p16^{INK4a} em 64,3%, p53 em 75% com padrão selvagem e 25% padrão aberrante e Ki-67 com alta proliferação (score $\geq 50\%$) em 50% dos casos. Houve associação significativa entre p16^{INK4a} positivo e p53 selvagem ($p=0,002$). Tumores com Ki-67 elevado apresentaram maior frequência de invasão angiolinfática ($p=0,035$). Houve elevada frequência do DNA viral do HPV com 75% de positividade nas amostras amplificadas e associação significativa com p16^{INK4a} ($p=0,022$). Esses resultados demonstram que a via HPV-dependente pode ter papel expressivo no perfil tumoral das pacientes maranhenses. Trata-se do primeiro estudo no Maranhão a integrar dados epidemiológicos, histopatológicos, moleculares, imuno-histoquímicos e de sobrevida em câncer de vulva. A análise de p16^{INK4a}, p53 e HPV mostrou potencial para distinguir tumores HPV-dependentes e independentes, aprimorando a classificação etiológica. Diante da elevada prevalência de neoplasias HPV-positivas na população maranhense, como o câncer de pênis e o de colo do útero, torna-se essencial ampliar estudos com amostras maiores para aprofundar os mecanismos envolvidos.

Palavras-chave: Neoplasias vulvares; HPV; Imuno-histoquímica; PCR; p16^{INK4}

ABSTRACT

Vulvar cancer (VC), although rare, represents a public health challenge, particularly in regions marked by pronounced socioeconomic inequalities and limited access to early diagnosis, such as some areas of Brazil, especially the state of Maranhão. According to the World Health Organization (WHO), VC can arise through two etiological pathways: an HPV-dependent pathway and an HPV-independent pathway. However, the lack of local studies addressing the epidemiological, clinical, and molecular aspects of this neoplasm highlights a gap in the understanding of the disease in the state. The aim of this study was to investigate the association between HPV infection, the protein expression profile (p16^{INK4a}, p53, and Ki-67), and the clinical, histopathological, and epidemiological characteristics of patients diagnosed with VC between 2013 and 2023. This is an observational, retrospective, hospital-based study involving the analysis of archived samples and clinical-epidemiological data. Clinical, epidemiological, and histopathological variables were analyzed, along with the assessment of protein expression by immunohistochemistry (IHC) and molecular detection of HPV by polymerase chain reaction (PCR). Associations were evaluated using bivariate statistical tests. A total of 76 cases were analyzed, with a predominance of patients over 60 years of age (mean age: 64.7 years), low educational attainment, mostly from northern Maranhão, and moderately differentiated tumors (G2) in 60.5% of cases. IHC showed positive expression of p16^{INK4a} in 64.3%, p53 expression with a wild-type pattern in 75% and an aberrant pattern in 25%, and high Ki-67 proliferation (score $\geq 50\%$) in 50% of cases. A significant association was observed between positive p16^{INK4a} and wild-type p53 ($p=0.002$). Tumors with high Ki-67 levels showed a higher frequency of angiolymphatic invasion ($p=0.035$). There was a high frequency of HPV viral DNA, with 75% positivity in amplified samples, and a significant association with p16^{INK4a} ($p=0.022$). These results demonstrate that the HPV-dependent pathway may play a substantial role in the tumor profile of patients from Maranhão. This is the first study in Maranhão to integrate epidemiological, histopathological, molecular, immunohistochemical, and survival data in vulvar cancer. The analysis of p16^{INK4a}, p53, and HPV showed potential to distinguish HPV-dependent and HPV-independent tumors, improving etiological classification. Given the high prevalence of HPV-positive neoplasms in the population of Maranhão, such as penile and cervical cancers, it is essential to expand studies with larger samples to further elucidate the underlying mechanisms.

Keywords: Vulvar neoplasms; HPV; Immunohistochemistry; PCR; p16^{INK4a}

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------------|---|-----------|
| Figura 01 | Incidência global do câncer de vulva por região geográfica | 19 |
| Figura 02 | Fluxograma do processo de seleção das amostras nas diferentes etapas do estudo | 29 |
| Figura 03 | Distribuição espacial de 76 pacientes diagnosticados com câncer de vulva no Maranhão (2013-2023), considerando as cinco macrorregiões do estado | 37 |
| Figura 04 | Invasão perineural e invasão linfática em câncer de vulva | 40 |
| Figura 05 | H&E e expressão de p16 ^{INK4a} , p53 e Ki-67 em padrão compatível com via associada ao HPV | 41 |
| Figura 06 | H&E e expressão de p16 ^{INK4a} , p53 e Ki-67 em padrão compatível com via independente de HPV | 40 |
| Figura 07 | Análise dos produtos da PCR-nested para detecção do DNA do HPV por eletroforese em gel de agarose | 45 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------------|--|-----------|
| Tabela 01 | Classificação do estadiamento dos CECs vulvares, segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) | 25 |
| Tabela 02 | Especificações dos anticorpos utilizados nos ensaios de imuno-histoquímica | 31 |
| Tabela 03 | Perfil Clínico-epidemiológico de 76 pacientes com câncer de vulva no estado do Maranhão | 33 |
| Tabela 04 | Perfil histopatológico de pacientes com câncer de vulva no estado do Maranhão | 36 |
| Tabela 05 | Distribuição de expressão proteica de p16 ^{INK4a} e p53 nas amostras avaliadas (n=28) | 41 |
| Tabela 06 | Associação entre variáveis clínicas e histopatológicas e a expressão de Ki-67, p16 ^{INK4a} e p53 em pacientes com câncer de vulva | 41 |
| Tabela 07 | Distribuição da detecção de HPV nas amostras analisadas (n=16) | 44 |
| Tabela 08 | Associação entre variáveis clínicas e histopatológicas e a detecção molecular de HPV em amostras de câncer de vulva | 44 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|----------------|--|
| CDKN2A | <i>Ciclina-Dependente Kinase Inibidor 2A</i> |
| CD63 | <i>Cluster of Differentiation 63</i> |
| CD81 | <i>Cluster of Differentiation 81</i> |
| CEC | Carcinoma Espinocelular |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CV | Câncer de Vulva |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| FIGO | Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia |
| FFPE | <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded</i> |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| HPV | Papilomavírus humano |
| HCAB | Hospital do Câncer Aldenora Bello |
| HCTLF | Hospital de Câncer Dr. Tarquínio Lopes Filho |
| HER4 | <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 4</i> |
| HLA-E | Antígeno Leucocitário Humano E |
| HLA-G | Antígeno Leucocitário Humano G |
| HU-UFMA | Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão |
| HSIL | Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau |
| ICCR | <i>International Collaboration on Cancer Reporting</i> |
| IDO | Indoleamina 2,3-dioxigenase |
| IHQ | Imuno-histoquímica |
| LDOC1 | <i>Leucine Zipper Downregulated in Cancer 1</i> |
| LIME | Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica |

| | |
|---------------|--|
| MTA1 | <i>Metastasis-Associated Protein 1</i> |
| NNMT | Nicotinamida N-metiltransferase |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| p53abn | p53 mutante |
| p53wt | p53 selvagem |
| SEER | <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> |
| SOX2 | <i>SRY-box transcription factor 2</i> |
| TP63 | <i>tumor protein p63</i> |
| vaVIN | <i>Verruciform acanthotic Vulvar Intraepithelial Neoplasia</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 16 |
| 2. REFERENCIAL TEÓRICO | 17 |
| 2.1 Biologia do câncer | 17 |
| 2.2 Epidemiologia do câncer de vulva | 18 |
| 2.3 Fatores de risco | 19 |
| 2.4 Classificação histopatológica | 22 |
| 2.5 Aspectos moleculares e o câncer de vulva | 24 |
| 2.6 Biomarcadores imuno-histoquímicos: p16INK4a, p53 e Ki-67 | 25 |
| 3. OBJETIVOS | 27 |
| 3.1 Objetivo Geral | 27 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 27 |
| 4. METODOLOGIA | 27 |
| 4.1 Aspectos éticos | 27 |
| 4.2 Caracterização do estudo | 28 |
| 4.3 Período e local | 28 |
| 4.4 Amostras | 28 |
| 4.5 Critérios de inclusão | 28 |
| 4.6 Critérios de exclusão | 29 |
| 4.7 Variáveis avaliadas | 29 |
| 4.8 Etapas do estudo | 29 |
| 4.8.1 Levantamento de casos | 29 |
| 4.8.2 Revisão de lâminas | 30 |
| 4.8.3 Expressão proteica por imuno-histoquímica | 30 |
| 4.8.4 Extração de DNA | 31 |
| 4.8.5 Detecção do papilomavírus humano (HPV) | 32 |
| 4.8.5.1 Análise molecular | 32 |
| 4.9 Análise estatística | 32 |
| 5. RESULTADOS | 33 |
| 5.1 Perfil Clínico e Epidemiológico | 33 |
| 5.2 Perfil Histopatológico | 36 |
| 5.3 Perfil Imuno-histoquímico | 38 |
| 5.4 Detecção de HPV | 43 |
| 8. CONCLUSÃO | 51 |
| REFERÊNCIAS | 52 |
| ANEXOS | 58 |
| ANEXO A- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO | 58 |
| ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA (CEP) | 59 |
| ANEXO C- PRODUÇÕES CIENTÍFICAS (2024-2025) | 60 |

1. INTRODUÇÃO

O câncer de vulva (CV) é uma neoplasia ginecológica rara, mas de relevância crescente no contexto da saúde pública mundial. Representa aproximadamente 4% de todos os tumores do trato genital feminino (SEER, 2022) e caracteriza-se pela heterogeneidade clínica, histopatológica e molecular. Embora menos incidente do que outras neoplasias ginecológicas, o CV apresenta considerável morbimortalidade, sobretudo em países em desenvolvimento, onde o rastreamento e o diagnóstico precoce ainda são limitados (WHO, 2020; Weinberg; Gomez-Martinez, 2019).

A carcinogênese vulvar é um processo multifatorial impulsionado por alterações genéticas, epigenéticas e ambientais, que conferem às células malignas capacidade de proliferação descontrolada, evasão de mecanismos de supressão do crescimento e resistência à apoptose (Hanahan; Weinberg, 2011; Gyamfi et al., 2022; Hanahan, 2022).

Do ponto de vista epidemiológico, estima-se que ocorram anualmente cerca de 45.000 novos casos de CV no mundo, com aproximadamente 17.000 óbitos (Pedrão et al., 2022). No Brasil, a Organização Mundial da Saúde reportou mais de 1.500 casos em 2020 (WHO, 2020). As taxas de incidência variam amplamente entre as regiões, sendo mais elevadas em países desenvolvidos, como Austrália, Reino Unido e Estados Unidos, e menores em regiões com limitações de acesso à saúde (Saraiya et al., 2008; Huang et al., 2023).

Nos últimos anos, observa-se um aumento da incidência de CV em mulheres jovens, fenômeno atribuído à maior exposição a fatores de risco comportamentais e infecciosos, especialmente à infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (Kang et al., 2017; Bray et al., 2020). A infecção persistente por subtipos de alto risco do HPV, como 16 e 18, está implicada na via oncogênica HPV-associada do carcinoma espinocelular vulvar (CEC), que predomina em mulheres mais jovens, tabagistas e imunossuprimidas (Van Der Avoort et al., 2006; Preti Et Al., 2015; Macduffie et al., 2021).

A compreensão atual distingue duas principais vias patogênicas do CV: a HPV-associada, caracterizada pela superexpressão difusa da proteína p16^{INK4a}, e a HPV-independente, marcada por mutações no gene *TP53* (Cheng et al., 2016; Kortekaas et al., 2020; Yang et al., 2023). Essa diferenciação possui implicações importantes, uma vez que tumores HPV-associados tendem a apresentar melhor resposta terapêutica e prognóstico mais favorável (Allo et al., 2020; Dongre et al., 2024).

Além disso, o perfil de expressão de biomarcadores como p53 e Ki-67 fornece informações complementares sobre o comportamento tumoral. A superexpressão de p53 está

fortemente relacionada à via HPV-independente e a desfechos clínicos adversos, enquanto o Ki-67 é reconhecido como marcador de proliferação celular e indicador prognóstico em neoplasias epiteliais (Barlow et al., 2020; Zhang et al., 2023).

No Maranhão, a realidade epidemiológica do CV é particularmente preocupante. A ausência de estudos locais sobre a prevalência do HPV nos tumores de vulva e o perfil molecular das neoplasias vulvares limita o entendimento da doença em seu contexto regional. Assim, torna-se relevante a realização de pesquisas que integrem dados clínicos, epidemiológicos e moleculares, permitindo a identificação de padrões que subsidiem políticas públicas mais eficazes de prevenção e controle do CV.

Dessa forma, o presente estudo propõe-se a investigar a associação entre a infecção por HPV, o perfil de expressão proteica (p16^{INK4a}, p53 e Ki-67) e as características clínicas, histopatológicas e epidemiológicas de pacientes diagnosticadas com CV no período de 2013 a 2023.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Biologia do câncer

O câncer é um conjunto de doenças caracterizadas pelo acúmulo progressivo de alterações genéticas que conferem às células a capacidade de proliferação descontrolada, resistência à apoptose e invasão tecidual (Gyamfi et al., 2022). Essas alterações, por sua vez, resultam em mecanismos adaptativos essenciais para a progressão tumoral, conhecidos como as “marcas do câncer” (Hanahan e Weinberg, 2011). Entre essas marcas, destacam-se a sinalização proliferativa sustentada, a evasão de supressores do crescimento, a resistência à morte celular, a replicação ilimitada, a angiogênese, a ativação de invasão e metástase, a reprogramação do metabolismo celular e a evasão da resposta imunológica (Hanahan, 2022).

A carcinogênese é impulsionada por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, cuja interação dinâmica não apenas desencadeia a transformação maligna, mas também favorece a heterogeneidade tumoral (Bai et al., 2017). Essa heterogeneidade, por conseguinte, representa um dos principais desafios no manejo clínico, pois influencia a progressão da doença, a resistência terapêutica e a variabilidade de resposta entre diferentes subclones celulares (Zhang et al., 2022). Além disso, constitui um dos determinantes da capacidade metastática dos tumores (Proietto et al., 2023).

A metástase, por sua vez, é considerada um dos processos mais críticos no câncer e representa a principal causa de mortalidade oncológica (Suhail et al., 2019). Diferentemente dos tumores primários, que muitas vezes podem ser tratados de forma localizada, as neoplasias na fase metastática acometem múltiplos órgãos e estão fortemente associadas a um pior prognóstico (Alečković et al., 2019; Massagué et al., 2021).

Adicionalmente, para além das alterações celulares intrínsecas, o microambiente tumoral exerce papel central na progressão da doença. Formado por uma rede complexa de células imunes, fibroblastos, vasos sanguíneos e matriz extracelular, esse ambiente é propício para o crescimento tumoral e modula a resposta imunológica, podendo favorecer ou inibir a imunidade antitumoral (Anderson et al., 2020). Logo, influencia diretamente na proliferação celular, evasão imune e no potencial metastático das células cancerígenas (Pansy et al., 2021).

2.2 Epidemiologia do câncer de vulva

O CV é uma neoplasia pouco frequente, que globalmente representa cerca de 4% dos tumores do trato genital feminino (SEER, 2022). De acordo com registros do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), a maioria dos casos diagnosticados ocorre em mulheres entre 65 e 74 anos, com idade média de 69 anos. Muitas pacientes são diagnosticadas em estágios iniciais, quando a neoplasia ainda se encontra restrita ao sítio primário, sem envolvimento linfonodal ou disseminação metastática. Nessas circunstâncias, a taxa de sobrevida global em cinco anos pode alcançar 85% (Weinberg; Gomez-Martinez, 2019).

Globalmente, estima-se que ocorram 45.000 novos casos por ano, resultando em cerca de 17.000 óbitos (Pedrão et al., 2022), o que reflete a alta letalidade em estágios avançados. No Brasil, a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020) reportou mais de 1.500 casos em 2020, embora a magnitude real da doença provavelmente seja maior, devido à subnotificação associada à ausência de sistemas de vigilância específicos.

Conforme demonstrado na Figura 01, observa-se que o CV apresenta maior incidência em regiões como Europa Ocidental, América do Norte e Austrália, enquanto taxas mais baixas são registradas em países em desenvolvimento, possivelmente refletindo diferenças no diagnóstico e nos sistemas de vigilância epidemiológica (Huang et al., 2023), diferenças que podem ser atribuídas tanto à disponibilidade de diagnóstico precoce e rastreamento.

Nos Estados Unidos, por exemplo, a maior incidência de CEC é registrada em mulheres brancas, enquanto mulheres negras e hispânicas apresentam taxas menores (Saraiya et al., 2008).

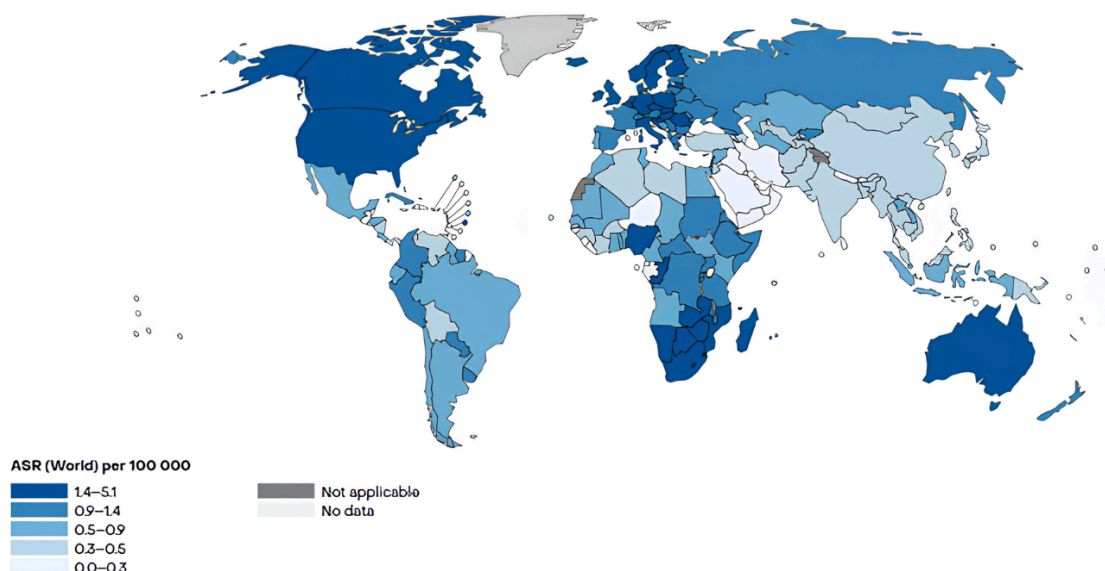


Figura 01. Incidência global do câncer de vulva por região geográfica
Fonte: Adaptado de GLOBOCAN/WHO (2020)

Além disso, outro aspecto importante é o aumento da incidência de CV em mulheres jovens (Kang et al., 2017; Bray et al., 2020). Essa tendência pode estar relacionada ao elevado número de parceiros sexuais ao longo da vida, idade precoce da primeira relação sexual, baixo status socioeconômico, verrugas genitais, exame de Papanicolau anormal e tabagismo, fatores que também repercutem na carcinogênese molecular desses tumores (Madsen et al., 2008).

No Brasil, a epidemiologia do CV ainda é pouco explorada, e a escassez de estudos populacionais abrangentes é um obstáculo para a identificação precisa dos grupos de risco. A insuficiência de pesquisas focadas na realidade regional do Maranhão, em particular, dificulta a implementação de estratégias de prevenção e rastreamento adequadas, uma vez que não há dados suficientes que permitam um entendimento aprofundado da incidência, prevalência e características clínicas dessa neoplasia no estado.

2.3 Fatores de risco

O CV apresenta etiologia multifatorial, envolvendo a interação entre fatores infecciosos, comportamentais, imunológicos e dermatológicos, que contribuem de forma

distinta para a carcinogênese vulvar (Bucchi et al., 2022; Olawaiye et al., 2025). Atualmente, reconhecem-se duas principais vias etiopatogênicas para o desenvolvimento do carcinoma vulvar, especialmente do CEC: a via associada à infecção pelo HPV e a via independente do HPV, geralmente relacionada a dermatoses inflamatórias crônicas.

Entre os fatores infecciosos, destaca-se a infecção persistente pelo HPV como um dos principais determinantes etiológicos do CV, sobretudo em mulheres mais jovens, tabagistas e imunossuprimidas (Van der Avoort et al., 2006; Mitra et al., 2018; Halec et al., 2017). Os tipos oncogênicos, especialmente 16 e 18, estão fortemente associados às lesões precursoras conhecidas como neoplasias intraepiteliais vulvares de alto grau (HSIL), que podem evoluir para carcinoma invasivo (Baandrup et al., 2011; Hoang et al., 2016). Essas lesões são mais frequentes em mulheres pré-menopáusicas e frequentemente apresentam caráter multifocal, estando associadas a lesões concomitantes em outras regiões do trato anogenital, como colo uterino, vagina e ânus (Preti et al., 2015; Del Pino et al., 2013; Bucchi et al., 2022).

No câncer invasivo, estima-se que cerca de 40% dos casos estejam associados ao HPV, embora essa proporção varie conforme o método diagnóstico e o subtipo histológico avaliado (Alkatout et al., 2015; Li et al., 2023). As neoplasias HPV-associadas geralmente apresentam padrão histológico basaloide ou verrucoso e diferem biologicamente das formas HPV-independentes, que predominam em mulheres mais idosas e estão associadas a alterações genéticas distintas (Cebolla-Verdugo et al., 2024).

O papel oncogênico do HPV na vulva envolve mecanismos moleculares bem estabelecidos. A infecção persistente pode levar à integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira, resultando na expressão das oncoproteínas virais E6 e E7, responsáveis pela inativação das proteínas supressoras tumorais p53 e pRb, respectivamente (Halec et al., 2017). A inativação funcional da pRb pela oncoproteína E7 leva à liberação constitutiva dos fatores de transcrição da família E2F, promovendo a progressão desregulada do ciclo celular da fase G1 para S. Em condições fisiológicas, a pRb ativa exerce controle negativo sobre a expressão de p16^{INK4a}, entretanto, sua inativação interrompe esse mecanismo de retroalimentação negativa, resultando em aumento compensatório da transcrição e acúmulo da proteína p16^{INK4a}. Esse processo culmina em instabilidade genômica, proliferação celular descontrolada e evasão da apoptose (Arians et al., 2019). A superexpressão difusa de p16^{INK4a} tornou-se um marcador substituto utilizado para inferir a infecção por HPV oncogênico (O'Neill et al., 2006; Gensthaler et al., 2020).

A resposta imune do hospedeiro desempenha papel central na eliminação ou persistência da infecção pelo HPV. Condições associadas à imunossupressão, como a infecção

pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), aumentam significativamente o risco de progressão das lesões precursoras para carcinoma invasivo (Del Pino et al., 2012; MacDuffie et al., 2021). Em mulheres HIV-positivas, o risco de neoplasias vulvares está diretamente relacionado ao grau de imunossupressão e à carga viral, favorecendo lesões multifocais e multicêntricas, frequentemente associadas ao mesmo subtipo viral (Preti et al., 2015; Cebolla-Verdugo et al., 2024).

Os fatores comportamentais também exercem influência significativa no risco de CV. O tabagismo atua como cofator na carcinogênese mediada pelo HPV, potencializando os efeitos oncogênicos do vírus (Mitra et al., 2018). Além disso, comportamentos sexuais de risco, como início precoce da atividade sexual e múltiplos parceiros, aumentam a exposição ao HPV e a outras infecções sexualmente transmissíveis associadas ao desenvolvimento neoplásico (Olawaiye et al., 2025).

Por outro lado, a via HPV-independente está fortemente associada a fatores dermatológicos, especialmente ao líquen escleroso vulvar, uma condição inflamatória crônica mais comum em mulheres pós-menopáusicas (Tran et al., 2019). Clinicamente, caracteriza-se por prurido intenso, dor e alterações cicatriciais que podem resultar em deformidades anatômicas significativas. Essa via carcinogênica está relacionada ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular diferenciado, frequentemente associado a mutações no gene TP53, e ocorre de forma independente da infecção pelo HPV (Bornstein et al., 2016; Bleeker et al., 2016).

Do ponto de vista clínico, a distinção entre tumores HPV-associados e HPV-independentes possui relevância prognóstica e terapêutica. Evidências indicam que os tumores relacionados ao HPV tendem a apresentar melhor prognóstico, menor agressividade biológica e resposta mais favorável à radioterapia, possivelmente devido a perfis moleculares menos mutagênicos e maior imunogenicidade tumoral (Arians et al., 2019; Gensthaler et al., 2020). Assim, a identificação do status de HPV e da expressão de p16^{INK4a} contribui para a estratificação prognóstica e para a individualização das estratégias terapêuticas no câncer de vulva (Halec et al., 2017; Li et al., 2023).

2.4 Classificação histopatológica

A classificação histopatológica do CEC passou por significativas revisões nos últimos anos. Na quinta edição da *WHO Classification of Female Genital Tumours* (2020), a Organização Mundial da Saúde propôs uma abordagem baseada na etiologia viral, dividindo

os CECs em carcinomas associados ao HPV e carcinomas independentes do HPV (WHO, 2020). Essa proposta foi adotada por entidades internacionais, como o *International Collaboration on Cancer Reporting* (ICCR) (McCluggage et al., 2018) e o *College of American Pathologists* (Wick et al., 2001), refletindo uma tendência global de substituir a antiga classificação puramente morfológica, que incluía variantes como basalóide, verrucoso e queratinizante, por um sistema molecular e etiopatogênico mais alinhado às evidências atuais (WHO, 2020; Yang et al., 2023).

De modo prático, essa abordagem reconhece duas vias principais de carcinogênese vulvar: O carcinoma HPV-associado caracteriza-se pela superexpressão difusa e intensa da proteína p16^{INK4a} na imuno-histoquímica, com padrão p53 *basal-sparing*, ou seja, preservado na camada basal (Van Der Avoort et al., 2006; Arians et al., 2019). Morfologicamente, esses tumores correspondem, em geral, às variantes basalóide e verrucosa, frequentemente associadas à HSIL. Costumam acometer mulheres mais jovens, por vezes imunossuprimidas ou tabagistas (Jones et al., 1994; Preti et al., 2015; Van Der Avoort et al., 2006).

O CEC independente do HPV, por sua vez, é subdividido conforme o padrão de expressão de p53 em tumores com p53 selvagem (p53wt) e tumores com p53 mutante (p53abn) (Kortekaas et al., 2020; Tessier-Cloutier et al., 2020). O subtipo p53wt geralmente se origina de lesões verruciformes acantóticas, denominadas *verruciform acanthotic VIN* (vaVIN) (Parra-Herran et al., 2022), enquanto o subtipo p53abn está associado à neoplasia intraepitelial diferenciada (dVIN), que apresenta comportamento biológico mais agressivo, maior risco de recorrência e pior prognóstico (McAlpine et al., 2017; Allo et al., 2020). De modo geral, o carcinoma queratinizante é mais frequentemente HPV-independente, enquanto as variantes basalóides e verrucosas predominam na via HPV-associada (WHO, 2020; Yang et al., 2023).

A utilização combinada da imuno-histoquímica para p16^{INK4a} e p53 permite classificar cerca de 95% dos casos de CEC vulvar (Yang et al., 2023). Em casos com padrões discordantes, como p16^{INK4a} positivo e p53 aberrante, recomenda-se o uso de métodos complementares, como hibridização *in situ* do HPV ou sequenciamento do gene *TP53*, a fim de esclarecer a etiologia tumoral (Rakislova et al., 2017; Kortekaas et al., 2020). Ainda assim, entre 3% e 5% dos casos permanecem de etiologia indefinida, não se enquadrando claramente em nenhuma das duas vias propostas (Rakislova et al., 2017; Kortekaas et al., 2020).

A superexpressão de p16^{INK4a} é considerada um marcador indireto de infecção por HPV de alto risco (Cheng et al., 2016; Barlow et al., 2020; Rakislova et al., 2017), enquanto os padrões aberrantes de p53, como superexpressão parabasal, perda total de marcação

nuclear ou expressão citoplasmática, correlacionam-se fortemente com mutações no gene *TP53* (Kortekaas et al., 2020; Tessier-Cloutier et al., 2020). Além de p16^{INK4a} e p53, biomarcadores como Ki-67, *SOX2* (*SRY-box transcription factor 2*), *TP63* (*tumor protein p63*) e *NOTCH1* têm sido explorados como potenciais ferramentas auxiliares na diferenciação de subtipos e na predição de desfechos clínicos (Kortekaas et al., 2020; Rakislova et al., 2023).

Após a caracterização histopatológica e molecular, a determinação do estágio clínico é importante para o manejo terapêutico. O sistema de estadiamento amplamente utilizado é o proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), atualizado em 2021, que classifica o tumor de acordo com seu tamanho, profundidade de invasão e presença de metástases linfonodais ou à distância (Olawaiye et al., 2021). Os estágios variam de I, quando o tumor está confinado à vulva, até IV, quando há invasão de estruturas adjacentes, fixação óssea ou disseminação metastática (Tabela 01). Essa classificação tem valor prognóstico direto: tumores em estágio I apresentam sobrevida superior a 80%, enquanto a presença de metástases linfonodais reduz a taxa para menos de 50% (Olawaiye et al., 2021). Assim, a integração entre a classificação histopatológica (HPV/p53) e o estadiamento clínico é fundamental para definir o prognóstico e orientar a conduta terapêutica.

Tabela 01 - Classificação do estadiamento dos CECs vulvares, segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)

| ESTÁGIO | DESCRIÇÃO |
|-------------|--|
| I | Tumor confinado à vulva |
| IA | Tamanho do tumor ≤ 2 cm e invasão estromal ≤ 1 mm |
| IB | Tamanho do tumor > 2 cm ou invasão estromal > 1 mm |
| II | Tumor de qualquer tamanho com extensão para o terço inferior da uretra, terço inferior da vagina, terço inferior do ânus com linfonodos negativos |
| III | Tumor de qualquer tamanho com extensão para a parte superior das estruturas perineais adjacentes, ou com qualquer número de linfonodos não fixos e não ulcerados |
| IIIA | Tumor de qualquer tamanho com extensão da doença para dois terços superiores da uretra, dois terços superiores da vagina, mucosa da bexiga, mucosa retal ou metástases em linfonodos regionais ≤ 5 mm |
| IIIB | Metástases de linfonodos regionais > 5 mm |
| IIIC | Metástases de linfonodos regionais com disseminação extracapsular |

| | |
|------------|---|
| IV | Tumor de qualquer tamanho fixado ao osso, ou fixo, metástases ulceradas em linfonodos ou metástases à distância |
| IVA | Doença fixada ao osso pélvico, ou metástases de linfonodos regionais fixadas ou ulceradas |
| IVB | Metástases distantes |

Fonte: adaptado de Olawaiye et al. (2021).

Embora o CEC represente o subtipo histológico mais frequente do CV, correspondendo, outros subtipos são descritos. Entre elas destacam-se o melanoma vulvar, o carcinoma basocelular, o carcinoma da glândula de Bartholin, sarcomas e os adenocarcinomas, que, embora raros, apresentam comportamento clínico, perfil molecular e prognóstico distintos.(Hoang et al., 2016; Boer et al., 2019; WHO, 2020).

2.5 Aspectos moleculares e o câncer de vulva

O CV resulta do acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas que ativam vias responsáveis pela proliferação celular descontrolada, escape da apoptose e capacidade metastática (Trietsch et al., 2015). Na via HPV-independente, as mutações no *TP53* representam um dos principais eventos moleculares (Tessier-Cloutier et al., 2020). Esse gene codifica a proteína p53, reguladora central da resposta ao dano ao DNA, cuja função é interromper o ciclo celular para reparo ou induzir apoptose (Wang et al., 2023). A perda ou inativação dessa via favorece a proliferação descontrolada e contribui para a resistência a terapias convencionais (Timmerman et al., 2021). Essas neoplasias são mais frequentes em mulheres idosas e apresentam, em geral, perfil histológico queratinizante, mutações em *TP53* e baixa ou ausente expressão de p16^{INK4a}. A superexpressão de p53 nesses tumores tem sido associada a pior prognóstico (Rogers et al., 2018; Dongre et al., 2023).

Outros biomarcadores vêm sendo investigados por seu potencial em esclarecer a biologia tumoral e prever o comportamento clínico do CV. Entre esses biomarcadores, destaca-se o PD-L1, cuja expressão elevada tem sido relacionada à pior sobrevida livre de progressão, maior risco de metástase linfonodal e aumento da mortalidade, o que indica um papel importante na evasão imunológica e na progressão tumoral (Thangarajah et al., 2019; Cocks et al., 2020; Lérias et al., 2020).

Um marcador de interesse é o *SOX2*, cuja expressão tem sido associada a tumores de alto grau e positividade para HPV, reforçando, assim, a ligação com a via viral da

carcinogênese (Gut et al., 2018). Da mesma forma, o HER4 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 4*) mostra superexpressão em tumores com características histopatológicas agressivas, como maior grau histológico, invasão linfovascular e metástase linfonodal (Baiocchi et al., 2022). Além desses, as tetraspaninas CD63 (*Cluster of Differentiation 63*) e CD81 (*Cluster of Differentiation 81*) têm se mostrado marcadores de interesse, ainda que com papéis opostos: enquanto a superexpressão de CD63 está associada à invasão vascular e a tumores mais agressivos, a baixa expressão de CD81 relaciona-se a um maior risco de recidiva (Ferreira et al., 2021).

Outros biomarcadores vêm sendo apontados como potenciais preditores prognósticos, como o *LDOC1* (*Leucine Zipper Downregulated in Cancer 1*), associado à redução da sobrevida global em dez anos (Wanka et al., 2020), e o *MTA1* (*Metastasis-Associated Protein 1*), cuja superexpressão tem sido correlacionada a estágios mais avançados da doença e pior estadiamento da classificação FIGO (Wanka et al., 2023). Da mesma forma, o Ki-67, marcador clássico de proliferação celular, foi relacionado à pior sobrevida (Zhang et al., 2023), enquanto a expressão aumentada de NNMT (nicotinamida N-metiltransferase) esteve ligada à redução da sobrevida específica da doença (Çelik et al., 2022).

No campo da imunologia tumoral, biomarcadores como HLA-G (Antígeno Leucocitário Humano G), HLA-E (Antígeno Leucocitário Humano E) e IDO (Indoleamina 2,3-dioxigenase) vêm se destacando, apresentando forte associação com a progressão da doença e com a extensão extranodal, além de impacto negativo nas taxas de sobrevida (Boujelbene et al., 2019).

Do ponto de vista prático, a compreensão dos aspectos moleculares envolvidos na carcinogênese vulvar possui implicações diretas no rastreamento, diagnóstico e manejo clínico da doença. A distinção entre tumores HPV-associados e HPV-independentes, apoiada por biomarcadores como p16INK4a e p53, permite uma estratificação etiológica mais precisa, com potencial impacto prognóstico e terapêutico. Além disso, a identificação de tumores relacionados ao HPV reforça a relevância de estratégias preventivas baseadas na ampliação da cobertura vacinal, no fortalecimento de programas de educação em saúde sexual e na vigilância de lesões precursoras em populações vulneráveis. Em contextos como o Maranhão, onde há elevada circulação do HPV e acesso limitado ao diagnóstico precoce, a incorporação de abordagens moleculares pode contribuir para a detecção mais oportuna da doença, melhor planejamento das ações de prevenção e redução das desigualdades regionais no cuidado em saúde.

2.6 Biomarcadores imuno-histoquímicos: p16^{INK4a}, p53 e Ki-67

A caracterização biológica do CEC de vulva e de lesões precursoras frequentemente incorpora marcadores imuno-histoquímicos capazes de refletir alterações em vias-chave do ciclo celular, resposta a dano no DNA e atividade proliferativa. Nesse cenário, p16^{INK4a}, p53 e Ki-67 se destacam por oferecerem leitura indireta de eventos moleculares relevantes, apoiando interpretação diagnóstica e estratificação biológica, sobretudo ao considerar a heterogeneidade entre tumores HPV-associados e HPV-independentes.

p16^{INK4a} em condições fisiológicas, limita a fosforilação da proteína do retinoblastoma (pRb), reduzindo a liberação de fatores E2F e, conseqüentemente, restringindo a progressão do ciclo celular. Quando ocorre perda de função de p16^{INK4a} (por deleção, mutação ou silenciamento), há desinibição de CDK4/6, aumento da fosforilação de pRb e maior entrada em fase S, favorecendo proliferação e instabilidade proliferativa (McConnell et al., 1999). Por outro lado, em tumores HPV-associados, a inativação funcional de pRb por proteínas virais (como E7) pode levar a superexpressão de p16^{INK4a}, motivo pelo qual p16^{INK4a} é frequentemente interpretado como marcador substituto de atividade oncogênica relacionada ao HPV (Li et al, 2011).

A p53 (*TP53*) é uma proteína supressora tumoral central na resposta a estresses celulares, especialmente dano ao DNA e estresse replicativo. Sua ativação pode induzir parada do ciclo celular, reparo, senescência ou apoptose, modulando redes transcricionais que protegem a estabilidade genômica (Hernández et al., 2021). A perda de função de p53 (por mutações inativadoras, alterações regulatórias ou disfunções na via) compromete a capacidade de interromper o ciclo celular diante de lesões genéticas, reduz a eliminação de células com dano acumulado e facilita o acúmulo de alterações cromossômicas, contribuindo para progressão tumoral e resistência a pressões seletivas do microambiente e/ou terapias (Boutelle et al., 2021; Yang et al., 2023). Em termos imuno-histoquímicos, padrões anômalos de expressão de p53 costumam refletir alterações relevantes da via *TP53*, sendo particularmente úteis para apoiar subtipagem biológica em CV.

Ki-67 (*MKI67*) é uma proteína nuclear classicamente utilizada como indicador de proliferação, pois sua expressão se associa a células em ciclo (Uxa et al., 2021). Embora tenha sido por muito tempo interpretada apenas como marcador, trabalhos mais recentes apontam que Ki-67 também participa de processos estruturais durante a mitose, incluindo a organização cromossômica e manutenção de componentes ao redor dos cromossomos (camada pericromossômica), além de funções relacionadas à arquitetura da cromatina. Na

prática anatomopatológica, seu principal papel é estimar a taxa de proliferação celular, contribuindo para avaliar agressividade biológica e complementar a leitura de p16^{INK4a} e p53 (por exemplo, distinguindo lesões com alta atividade proliferativa) (Sun et al., 2019).

Em conjunto, p16^{INK4a} e p53 auxiliam a interpretar diferentes rotas de carcinogênese, enquanto Ki-67 agrega informação sobre a intensidade proliferativa do tecido tumoral/lesional. Em câncer de vulva, essa integração tem sido discutida em propostas de classificação e algoritmos baseados em imunohistoquímica, ressaltando a utilidade prática desses marcadores para apoiar a correlação entre morfologia, mecanismo biológico subjacente e possível significado prognóstico (Yang et al., 2023).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Investigar a associação entre a infecção por HPV, o perfil de expressão proteica (p16^{INK4a}, p53 e Ki-67) e as características clínicas, histopatológicas e epidemiológicas de pacientes diagnosticadas com câncer vulvar no período de 2013 a 2023.

3.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil de pacientes diagnosticadas com câncer vulvar entre os anos de 2013 a 2023, com base em variáveis clínicas, histopatológicas e epidemiológicas;
- Detectar a presença de DNA do HPV nas amostras de câncer vulvar;
- Avaliar a expressão proteica de p16^{INK4a} em casos de câncer vulvar;
- Avaliar a expressão proteica de p53 em casos de câncer vulvar;
- Avaliar a expressão proteica de Ki-67 em casos de câncer vulvar;
- Correlacionar os fatores associados à infecção por HPV e ao perfil de expressão proteica com os parâmetros clínico-histopatológicos observados.

4. METODOLOGIA

4.1 Aspectos éticos

A pesquisa foi conduzida em conformidade com a Resolução CNS/MS n.º 466/2012, que regulamenta estudos envolvendo seres humanos, e obteve aprovação do Comitê de Ética

em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), conforme parecer nº 7.344.280 e CAAE nº 76983824.5.0000.5086.

4.2 Caracterização do estudo

Trata-se de uma pesquisa observacional de caráter retrospectivo. Foi realizado o levantamento de mulheres diagnosticadas com neoplasia maligna da vulva (CID 10 – C51) em três hospitais de referência localizados em São Luís – MA: Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), Hospital de Câncer Dr. Tarquínio Lopes Filho (HCTLF) e Hospital do Câncer Aldenora Bello (HCAB).

4.3 Período e local

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica (LIME), no Laboratório Multiusuário de Patologia Molecular e no Biobanco do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), abrangendo o período de 2013 a 2023.

4.4 Amostras

As amostras utilizadas no estudo, foram provenientes do setor de Patologia do Hospital Universitário Federal do Maranhão (HUUFMA) e Hospital de Câncer do Aldenora Bello. Os espécimes cirúrgicos, estavam embebidos em formol tamponado (10%) e fixadas em parafina (*Formalin-Fixed Paraffin-Embedded* - FFPE), conforme disponibilidade de blocos parafinados. O processo de seleção das amostras conforme as etapas analíticas do estudo estão sintetizados no fluxograma apresentado na Figura 01.

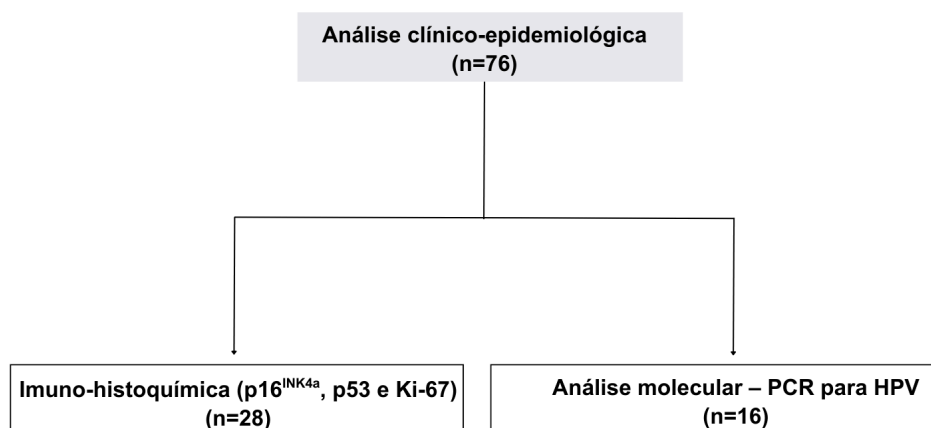


Figura 02. Fluxograma do processo de seleção das amostras nas diferentes etapas do estudo

Legenda: O fluxograma apresenta o número de casos incluídos em cada etapa analítica do estudo, desde a identificação inicial de pacientes com câncer de vulva ($n = 76$) até as análises imuno-histoquímicas ($n=28$) e moleculares por PCR para detecção do HPV ($n = 16$), de acordo com a qualidade do material biológico arquivado.

Fonte: Autoria própria (2025)

4.5 Critérios de inclusão

Foram incluídas pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de câncer de vulva, maiores de 18 anos. Para a análise epidemiológica, todos os casos do período de 2013 a 2023 foram considerados, independentemente do tratamento, visando garantir uma amostra representativa da população estudada. No entanto, para a análise molecular, foram selecionados os casos apenas de pacientes que não realizaram tratamento quimioterápico ou radioterápico antes do procedimento cirúrgico, uma vez que esses tratamentos podem alterar as características moleculares do tumor.

4.6 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de câncer de vulva cujo prontuário apresentavam dados incompletos que inviabilizaram o levantamento de dados demográficos e clínicos.

4.7 Variáveis avaliadas

Neste estudo, foram avaliadas variáveis sociodemográficas, clínicas, histopatológicas, imuno-histoquímicas (IHQ) e moleculares relacionadas ao CV. As variáveis

sociodemográficas incluíram idade de diagnóstico, cor/raça, naturalidade, renda familiar, escolaridade, ocupação principal, estado civil e local de moradia. No âmbito clínico, foram considerados tabagismo, etilismo, início dos sintomas, histórico familiar de câncer, comorbidades, diagnóstico e tratamento anterior, tratamento cirúrgico proposto, presença de metástase linfonodal, extensão extranodal, topografia da lesão, tamanho da lesão e características macroscópicas do tumor. Os aspectos sociodemográficos e clínicos foram coletados a partir dos prontuários médicos e dos arquivos do setor de patologia dos hospitais referidos. Em relação às variáveis histopatológicas, foram analisados, subtipo histológico, grau de diferenciação, invasão angiolinfática e perineural, líquen escleroso, coilocitose, transformação sarcomatoide e estadiamento tumoral. Por fim, o perfil molecular foi traçado através da detecção e imuno-histoquímico por meio do painel de expressão de biomarcadores proteicos de p16^{INK4a}, p53 e Ki-67.

4.8 Etapas do estudo

4.8.1 Levantamento de casos

Após o levantamento de casos, os blocos e lâminas de HE (Hematoxilina e Eosina) de cada paciente foram solicitados ao setor de patologia dos referidos hospitais para realização de revisão histológica e ensaios previstos neste estudo (detecção e expressão proteica de p16^{INK4a}, Ki-67 e p53). Para esta etapa, uma vez que não houve contato com as pacientes, foi solicitado dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

4.8.2 Revisão de lâminas

As lâminas de HE dos casos selecionados foram submetidas a uma revisão criteriosa por dois patologistas experientes (G.E.B.S e P.E.B.S), com o objetivo de confirmar o diagnóstico histopatológico, classificar os tumores de acordo com os critérios estabelecidos pela 5ª edição da *Classification of tumours: Female Genital Tumours*, selecionar área tumoral para realização dos ensaios e coletar as características histológicas das lesões e, em casos de discordância, os critérios foram revisados em conjunto.

4.8.3 Expressão proteica por imuno-histoquímica

Os blocos de parafina contendo áreas representativas do tumor de cada paciente foram refrigerados. Para cada bloco, foram realizados cortes histológicos de 3 µm de espessura, que foram dispostos em lâminas silanizadas próprias para imuno-histoquímica (IHQ). As lâminas foram incubadas em estufa a 60°C por 1 hora e 20 minutos para remoção do excesso de parafina (desparafinização). Em seguida, procedeu-se à desparafinização em três banhos consecutivos de xilol (I, II e III), com duração de 5 minutos cada, assegurando a completa remoção do agente fixador. Posteriormente, realizou-se a reidratação gradual dos tecidos por imersão em álcool absoluto (I, II e III) também por 5 minutos cada, seguida de lavagem em água corrente por 5 minutos.

A recuperação antigênica foi realizada pelo método físico-químico de aquecimento, com o objetivo de expor os epítomos proteicos mascarados durante o processo de fixação em formol e inclusão em parafina. As lâminas previamente desparafinizadas e hidratadas foram imersas em tampão de recuperação em pH alcalino (*High pH*) e submetidas a aquecimento em panela de pressão a 105 °C por 40 minutos. Após o término do aquecimento, as lâminas permaneceram em repouso para resfriamento gradual por aproximadamente 20 minutos, sendo em seguida lavadas com *Wash Buffer* para remoção de resíduos e continuidade das etapas subsequentes da imuno-histoquímica.

Em seguida, as lâminas foram lavadas e incubadas em *Wash Buffer* por 5 minutos. O protocolo prosseguiu com o bloqueio da peroxidase endógena (peróxido de hidrogênio), no qual as lâminas foram incubadas com solução de bloqueio por 5 minutos e lavadas e incubadas em *Wash Buffer* por cinco minutos. Na etapa seguinte, foi aplicado o anticorpo primário monoclonal específico para cada marcador avaliado (p16^{INK4a}, p53 e ki-67, cujas especificações encontram-se apresentadas na Tabela 2), com incubação de 20 minutos, seguida de lavagem e incubação em *Wash Buffer* por cinco minutos. Em seguida, o polímero secundário conjugado com peroxidase foi aplicado por 20 minutos, e as lâminas foram novamente lavadas e incubadas em *Dako Wash Buffer* por cinco minutos. A revelação foi realizada com 3,3'-Diaminobenzidina (DAB) por 5 minutos, seguida de lavagem em *Dako Wash Buffer* por cinco minutos. As lâminas foram então contra-coradas com Hematoxilina de *Harris* por 5 minutos, lavadas em água corrente e submetidas à desidratação em álcool e xilol. Por fim, as lâminas foram montadas com lamínulas e analisadas em microscópio óptico.

Tabela 02 - Especificações dos anticorpos utilizados nos ensaios de imuno-histoquímica

| Anticorpo | Clone | Espécie | Diluição | Marcação |
|-----------|-------|------------|-----------------|------------------------|
| Anti-p16 | JC2 | Camundongo | 1:100 | Nuclear/citoplasmática |
| Anti-p53 | DO-7 | Camundongo | Pronto para uso | Nuclear |
| Anti-ki67 | MIB-1 | Camundongo | Pronto para uso | Nuclear |

4.8.4 Extração de DNA

Para a extração de DNA a partir de tecidos fixados em FFPE, utilizou-se o kit ReliaPrep™ FFPE gDNA Miniprep System, foram realizados três cortes de cerca 3 µm de cada bloco parafinado, utilizando um micrótomo. Os cortes foram transferidos para microtubos de 2,0 mL livres de RNase e DNase (*RNase-free*). A desparafinização foi realizada com óleo mineral (fornecido no kit), adicionando-se 500 µL de óleo mineral a cada amostra, seguido de incubação a 80°C por 1 minuto e vortex para homogeneização. Em seguida, adicionou-se 200 µL de *Lysis Buffer* (contendo o corante azul), as amostras foram centrifugadas a 10.000 xg por 15 segundos para separação das fases (fase aquosa inferior e fase oleosa superior). Adicionou-se 20 µL de Proteinase K à fase aquosa, seguido de incubação a 56°C por 1 hora e, posteriormente, a 80°C por 4 horas para lise completa e reversão parcial das ligações cruzadas induzidas pela fixação em formol. Após o resfriamento das amostras à temperatura ambiente, adicionou-se 10 µL de RNaseA, seguido de incubação por 5 minutos à temperatura ambiente.

Para a ligação dos ácidos nucleicos, adicionou-se 220 µL de BL *Buffer* e 240 µL de etanol (95–100%) às amostras, seguido de vortex breve para mistura. A fase aquosa (inferior) foi transferida para colunas de ligação acopladas a tubos de coleta. As colunas foram centrifugadas a 10.000 xg por 30 segundos. As colunas foram lavadas duas vezes com 500 µL de solução de lavagem 1x, com centrifugação a 10.000 xg por 30 segundos após cada lavagem. Após a segunda lavagem, as colunas foram centrifugadas a 16.000 xg por 3 minutos com a tampa aberta para secagem completa. O DNA foi eluído com 30–50 µL de tampão de eluição, seguido de centrifugação a 16.000 xg por 1 minuto.

As amostras de DNA foram quantificadas em espectrofotômetro *NanoDrop*®, com concentrações expressas em ng/µL, e avaliadas quanto à pureza por meio das razões 260/280 (valores entre 1,8 e 2,0) e 260/230 (valores acima de 1,0). As amostras de DNA foram armazenadas a -20°C para análises posteriores.

4.8.5 Detecção do papilomavírus humano (HPV)

4.8.5.1 Análise molecular

A detecção do HPV foi realizada por meio de *PCR-nested* em duas etapas. Na primeira etapa, foi empregada a PCR com os primers consenso PGMY09/11, descritos por Gravitt et al., (2002), que amplificam um fragmento de aproximadamente 450 pares de bases (pb) da região L1 do capsídeo do HPV. Para isso, foi preparado um mix de reação contendo (23µL) de tampão (10x), cloreto de magnésio ($MgCl_2$ 50mM), trifosfatos de desoxirribonucleosídeo (dNTPs 10mM), primers PGMY09 (10mM) e PGMY11 (10mM), enzima *Taq* DNA polimerase (5U) e água livre de nucleases. A cada tubo contendo o mix foram adicionados 2 µL de DNA molde. A amplificação foi realizada em termociclador com a seguinte programação: desnaturação inicial a 95 °C por 2 minutos, seguida de 40 ciclos de 95 °C por 40 segundos, 55 °C por 40 segundos e 72 °C por 40 segundos, com extensão final a 72 °C por 5 minutos.

Na segunda etapa, foi realizada uma nova PCR (*PCR-nested*) utilizando os *primers* GP5+ (10mM) e GP6+ (10mM), conforme descrito por Jacobs et al. (1997), os quais amplificam um fragmento de 170 pb da mesma região L1. Para essa reação, foram utilizados 5 µL do produto da PCR anterior como molde, adicionados a um novo mix de 20µL composto por tampão, $MgCl_2$, dNTPs, primers GP5+ e GP6+, enzima *Taq* DNA polimerase e água livre de nucleases. A amplificação foi realizada sob as seguintes condições: desnaturação inicial a 94 °C por 5 minutos, seguida de 40 ciclos de 94 °C por 40 segundos, 40 °C por 40 segundos e 72 °C por 40 segundos, com extensão final de 3 minutos a 72 °C.

4.9 Análise estatística

Todos os dados foram tabulados em Excel (Microsoft Office 2016) para serem analisados estatisticamente no programa SSPS v.27 (IBM Corp. Armonk, NY, USA). As análises de correlações foram realizadas através de testes bivariados, teste de qui-quadrado ou exato de fisher.

5. RESULTADOS

5.1 Perfil Clínico e Epidemiológico

Foram registradas 76 pacientes, com diagnóstico clínico-histopatológico de CV, cujas principais características clínicas e epidemiológicas estão descritas na Tabela 03. A idade média ao diagnóstico foi de 64,7 anos com predomínio de mulheres com mais de 60 anos (61,3%). A maioria das pacientes declarou-se parda (69,7%), com baixa escolaridade (42,1% analfabetas ou com ensino fundamental incompleto) e procedência majoritária da região norte do Maranhão (65,8%) (Figura 03). Quanto à ocupação, houve prevalência de aposentadas/pensionistas (26,3%) e trabalhadoras rurais (23,7%). Entre os hábitos de vida, 27,6% referiram tabagismo e 9,2% etilismo. O histórico familiar de câncer foi relatado por 12,4% das pacientes, e comorbidades clínicas estiveram presentes em 42,7% dos casos. Mais da metade das mulheres (57,9%) não apresentava diagnóstico ou tratamento prévio ao atendimento hospitalar.

Em relação ao tratamento cirúrgico proposto, observou-se que 43 pacientes (57%) foram submetidas à vulvectomy. Uma paciente (1,4%) foi submetida exclusivamente à biópsia/exérese diagnóstica, e outro caso (1,4%) foi categorizado em “outros procedimentos”. Importante destacar que 31 pacientes (40,1%) não tinham informação registrada sobre o tipo de abordagem cirúrgica no prontuário.

Tabela 03. Perfil Clínico-epidemiológico de 76 pacientes com câncer de vulva no estado do Maranhão

| Variáveis | Características | N (%) |
|--------------|---------------------------------------|------------|
| Faixa etária | 18 - 40 anos | 05 (6,6%) |
| | 41 - 60 anos | 25 (32,9%) |
| | > 60 anos | 46 (60,5%) |
| Ocupação | Trabalhadora rural | 18 (23,7%) |
| | Do lar | 14 (18,4%) |
| | Aposentada/Pensionista | 20 (26,3%) |
| | Profissional liberal/Autônoma | 11 (14,5%) |
| | Sem informação | 13 (17,1%) |
| Escolaridade | Analfabetas ou fundamental incompleto | 32 (42,1%) |

| | | |
|------------------------------------|---|------------|
| | Fundamental completo ou ensino médio incompleto | 15 (19,7%) |
| | Ensino médio completo | 09 (11,8%) |
| | Ensino superior completo | 04 (5,3%) |
| | Sem informação | 16 (21,1%) |
| Raça/Cor | Branca | 09 (11,8%) |
| | Parda | 53 (69,7%) |
| | Preta | 08 (10,5%) |
| | Amarela | 04 (5,3%) |
| | Sem informação | 02 (2,6%) |
| Estado civil | União estável/Casada | 19 (25,0%) |
| | Solteira | 39 (51,3%) |
| | Viúva | 14 (18,4%) |
| | Sem informação | 04 (5,3%) |
| Tabagismo | Nega | 17 (22,4%) |
| | Refere | 21 (27,6%) |
| | Sem informação | 38 (50,0%) |
| Etilismo | Nega | 24 (31,6%) |
| | Refere | 07 (9,2%) |
| | Sem informação | 45 (59,2%) |
| IMC | <25 kg/m ² | 24 (31,5%) |
| | ≥25 kg/m ² | 16 (21,0%) |
| | Sem informação | 36 (47,5%) |
| Partos | Nulíparas | 4 (5,3%) |
| | Primíparas | 3 (4,0%) |
| | Multíparas | 35 (46,0%) |
| | Sem informação | 34 (44,7%) |
| História familiar de câncer | Nega | 16 (21,3%) |
| | Refere | 08 (12,4%) |
| | Sem informação | 51 (68,0%) |
| Comorbidades | Nega | 26 (34,7%) |
| | Refere | 32 (42,7%) |
| | Sem informação | 17 (22,6%) |

| | | |
|--|----------------------------------|------------|
| Diagnóstico e tratamento anterior | Sem diagnóstico e sem tratamento | 44 (57,9%) |
| | Com diagnóstico e sem tratamento | 24 (31,6%) |
| | Com diagnóstico e com tratamento | 02 (2,6%) |
| | Sem informação | 06 (7,9%) |
| Tratamento cirúrgico proposto | Vulvectomy | 43 (57%) |
| | Biópsia/Exérese | 01 (1,4%) |
| | Outros | 01 (1,4%) |
| | Sem informação | 31 (40,2%) |
| Queixa principal | Lesão em vulva | 20 (26,3%) |
| | Prurido vulvar | 11 (14,5%) |
| | Lesão na vagina | 2 (2,6%) |
| | Outras queixas | 27 (35,5) |
| | Sem informação | 16 (21,1%) |

Fonte: Autoria própria (2025). Legenda: * IMC; Teste de normalidade (*Shapiro-Wilk*): $p < 0,001$.

Quanto à realização de linfadenectomia, observou-se que 14 pacientes (18,4%) foram submetidas ao procedimento, enquanto 10 (13,2%) não realizaram linfadenectomia. A maior parte da amostra (68,4%) não possuía registro dessa informação nos prontuários. Quanto à presença de recidiva tumoral, 11 pacientes (14,5%) apresentaram recorrência da doença durante o acompanhamento, enquanto 30 (39,5%) não apresentaram recidiva. Entretanto, em 35 casos (46%) não havia registro sobre esse desfecho nos prontuários, limitando a avaliação completa da evolução clínica das pacientes após o tratamento inicial.

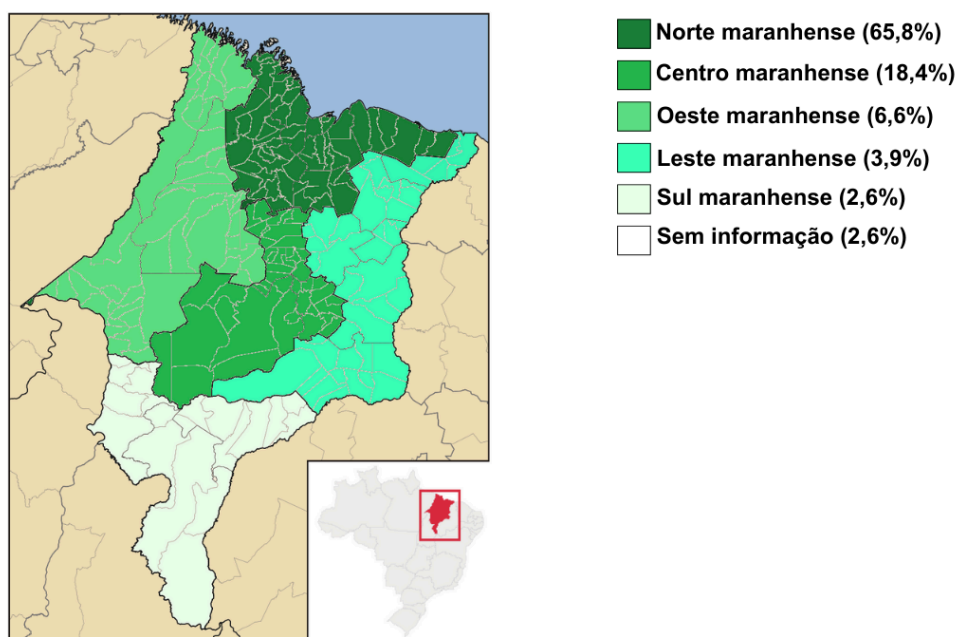


Figura 03. Distribuição espacial de 76 pacientes diagnosticados com câncer de vulva no Maranhão (2013-2023), considerando as cinco macrorregiões do estado

Fonte: Autoria própria (2025)

5.2 Perfil Histopatológico

Entre os casos com informação disponível, observou-se predomínio de tumores moderadamente diferenciados (G2, 60,5%), seguidos por tumores pouco diferenciados (G3, 21,1%) e bem diferenciados (G1, 11,8%). Apenas um caso (1,3%) não pôde ser avaliado (Tabela 04).

Em relação ao estadiamento clínico (pT), tumores classificados como pT1 foram os mais frequentes (31,5%), enquanto pT2 e pT3 corresponderam a 14,4% cada. O estadiamento patológico final (FIGO 2021) apresentou distribuição heterogênea, com maior frequência nos estágios I (21,0%) e IV (21,1%). Infiltrado inflamatório peritumoral esteve presente em 34,1% dos casos avaliáveis. O padrão de invasão predominante foi o infiltrativo (28,9%), conforme verificado na tabela 04.

Tabela 04. Perfil histopatológico de pacientes com câncer de vulva no estado do Maranhão

| Variáveis | Características | N (%) |
|------------------|-----------------|------------|
| Grau histológico | G0* | 01 (1,3%) |
| | G1 | 09 (11,8%) |
| | G2 | 28 (60,5%) |

| | | |
|--------------------------------|----------------|------------|
| | G3 | 16 (21,1%) |
| | Sem informação | 22 (28,9%) |
| Estadiamento clínico | pT1/pT2 | 35 (46,1%) |
| | pT3/pT4 | 12 (15,8%) |
| | Sem informação | 29 (38,1%) |
| | | |
| Estadiamento patológico | I/IB/II | 27 (35,5%) |
| | III/IV | 29 (38,1%) |
| | Sem informação | 20 (26,4%) |
| | | |
| Infiltrado inflamatório | Ausente | 01 (1,4%) |
| | Presente | 26 (34,1%) |
| | Sem informação | 49 (64,5%) |
| | | |
| Padrão de crescimento | Vertical | 21 (27,6%) |
| | Misto | 01 (1,4%) |
| | Horizontal | 02 (2,63%) |
| | Sem informação | 52 (68,4) |
| | | |
| Padrão de invasão | Infiltrativo | 22 (28,9%) |
| | Misto | 02 (2,6%) |
| | Sem informação | 52 (68,4%) |
| | | |
| Tamanho do tumor | 0,4-2,0 | 13 (17,1%) |
| | 2,1-5,0 | 15 (19,7%) |
| | 5,1-10,0 | 13 (17,1%) |
| | Sem informação | 36 (46,1%) |
| | | |

Legenda: *Não pode ser avaliado. Fonte: Autoria própria (2025)

Além disso, a presença de invasão perineural e linfática foi evidenciada em cortes histológicos representativos, conforme ilustrado na Figura 04.

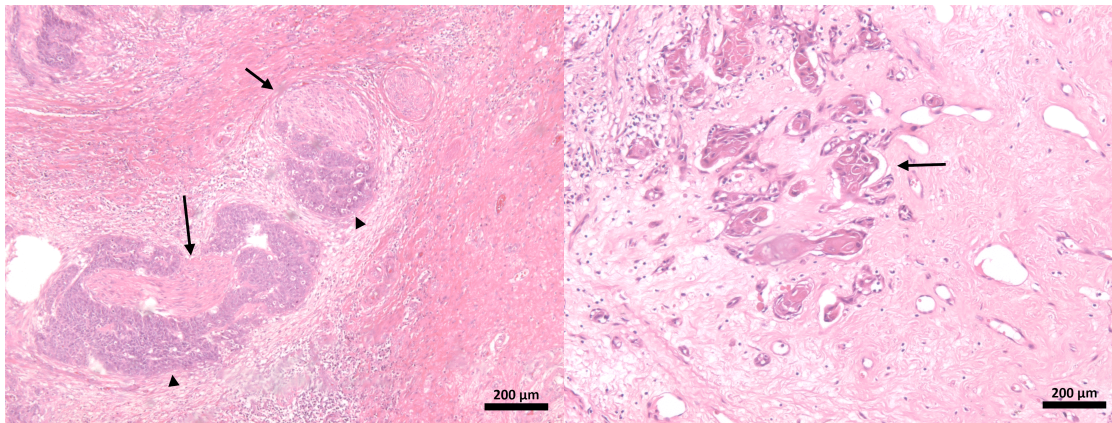


Figura 04. Invasão perineural e invasão linfática em câncer de vulva

Legenda: (A) Invasão perineural, evidenciada pela presença de células tumorais envolvendo estruturas nervosas, sugerindo disseminação local agressiva. (B) Invasão linfática, caracterizada pela presença de células neoplásicas no interior de vasos linfáticos, indicando potencial disseminação linfonodal.

5.3 Perfil Imuno-histoquímico

Das 76 amostras incluídas no estudo, 28 possuíam material adequado para análise imuno-histoquímica. A Figura 05 apresenta um caso representativo de CEC com padrão morfológico típico em coloração por Hematoxilina e Eosina (H&E), caracterizado por proliferação de células escamosas atípicas, arquitetura infiltrativa e presença de queratinização irregular. Na IHQ, observa-se marcação difusa, forte e contínua de p16^{INK4a} envolvendo todo o espessamento epitelial tumoral. A proteína p53 apresenta marcação nuclear fraca a moderada, restrita às camadas basais e parabasal, compatível com padrão *wild-type*. O índice proliferativo Ki-67 mostra marcação nuclear intensa, distribuída de forma difusa no tumor, com percentual aproximado de 60%, indicando ampla atividade proliferativa.

A Figura 06 demonstra outro caso de CEC com aspecto arquitetural infiltrativo em H&E. Na IHQ, observa-se ausência completa de marcação para p16^{INK4a}, configurando padrão negativo/não-bloco, sem realce citoplasmático ou nuclear significativo. A proteína p53 mostra padrão aberrante. O índice proliferativo Ki-67 apresenta marcadores nucleares fortes em ampla extensão das células neoplásicas, com valor aproximado de 70%, distribuído de forma heterogênea, porém envolvendo grande parte do tumor.

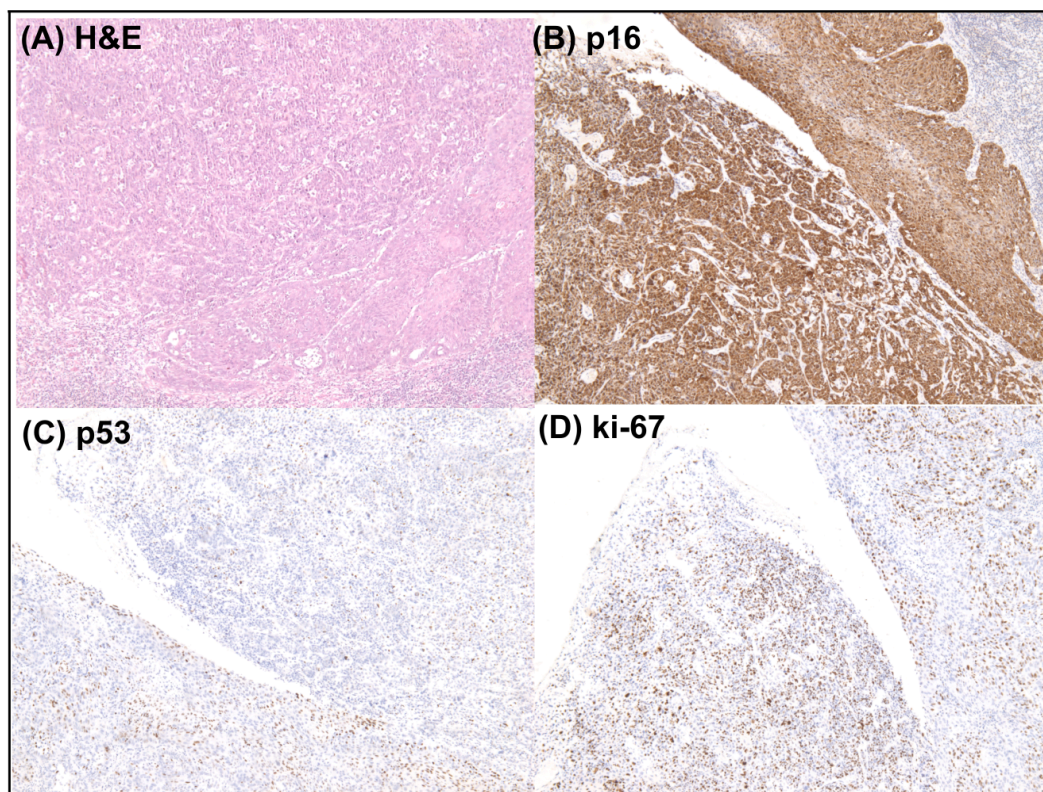


Figura 05. H&E e expressão de p16^{INK4a}, p53 e Ki-67 em padrão compatível com via associada ao HPV.

Legenda: (A) Apresenta morfologia do carcinoma espinocelular vulvar em cortes H&E. A imagem (B) mostra expressão positiva de p16, sugerindo uma via carcinogênica associada ao HPV. A imagem (C) mostra a expressão selvagem de p53. A imagem (D) exhibe o índice proliferativo Ki-67 de 60%, refletindo uma taxa moderada de proliferação celular.

Fonte: Autoria própria (2025).

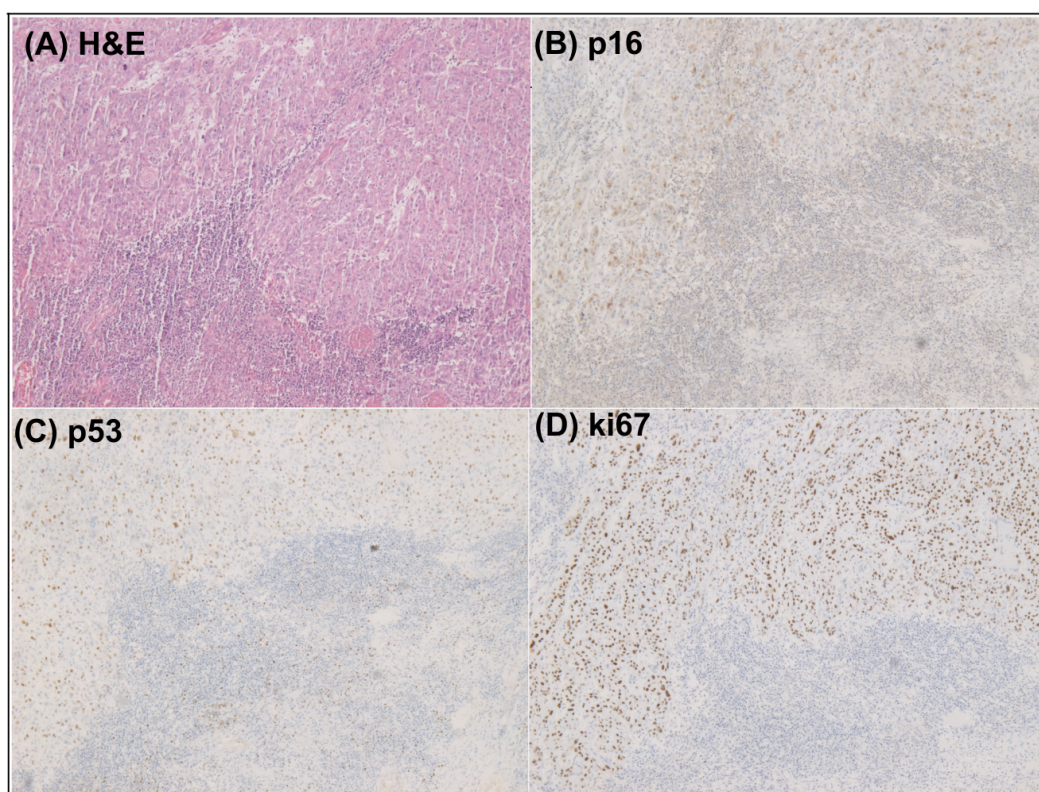


Figura 06. H&E e expressão de p16^{INK4a}, p53 e Ki-67 em padrão compatível com via independente de HPV.

Legenda: (A) Apresenta morfologia do carcinoma espinocelular vulvar em cortes H&E. A imagem (B) mostra ausência de expressão de p16. A imagem (C) revela a expressão mutada de p53, com padrão de mutação característico de carcinomas independentes de HPV. A imagem (D) exibe o índice proliferativo Ki-67 de 70%, indicando uma taxa alta de proliferação celular. Fonte: Autoria própria (2025).

Dentre as amostras em que foram feitas a IHQ, 64,3% foram positivas para p16^{INK4a}, apresentando padrão difuso e intenso (“*block positivity*”), compatível com a via HPV-associada, enquanto 35,7% foram negativas, caracterizando tumores independentes da infecção viral.

Em relação ao p53, 75% apresentaram padrão *wild-type* e 25% exibiram padrão aberrante, incluindo perda total de expressão, hiperexpressão difusa ou expressão basal acentuada, padrões sugestivos de mutações do gene *TP53* (Tabela 05). A análise combinada demonstrou associação significativa entre p16^{INK4a} positivo e p53 selvagem ($p = 0,002$), sugerindo distinção etiológica entre tumores HPV-associados e HPV-independentes. O índice proliferativo Ki-67 variou amplamente, entre 5% e 95%, com média de 49,6% e mediana de 55%. A presença de invasão angiolinfática esteve associada a valores mais elevados de Ki-67 ($p = 0,035$).

Quanto à expressão de Ki-67 nas amostras avaliadas, houve distribuição equilibrada entre as duas categorias de expressão. 50% das amostras apresentaram expressão de Ki-67 superior a 50%, enquanto as outras 50% exibiram uma expressão inferior a 50%.

Tabela 05. Distribuição de expressão proteica de p16^{INK4a}, p53 e Ki-67 nas amostras avaliadas (n=28)

| Marcador | Categoria | N | % |
|----------------------------|---------------------------|----|-------|
| p16^{INK4a} | Positivo | 18 | 64,3% |
| | Negativo | 10 | 35,7% |
| p53 | Padrão <i>wild-type</i> * | 21 | 75% |
| | Padrão aberrante | 7 | 25% |
| Ki-67 | >50% | 14 | 50% |
| | ≤50% | 14 | 50% |

Fonte: Autoria própria (2025).

Legenda: *Padrão Selvagem

As análises de associação entre marcadores imuno-histoquímicos e variáveis clínicas e histopatológicas revelaram que não houve diferenças estatisticamente significativas para a maioria dos parâmetros avaliados. No entanto, além da associação entre p16^{INK4a} e p53, observou-se também associação significativa entre positividade para HPV por PCR e expressão de p16^{INK4a} ($p = 0,022$) (Tabela 06).

Tabela 06. Associação entre variáveis clínicas e histopatológicas e a expressão de Ki-67, p16^{INK4a} e p53 em pacientes com câncer de vulva

| Variável | Expressão Ki-67 | | <i>p</i> -valor | Expressão p16 ^{INK4a} | | <i>p</i> -valor | Expressão p53 | | <i>p</i> -valor |
|-----------|-----------------|------|-----------------|--------------------------------|----------|-----------------|---------------|--------|-----------------|
| | Baixa | Alta | | Positiva | Negativa | | Selvagem | Mutado | |
| Tabagismo | | | | | | | | | |
| | (N=11) | | | (N=11) | | | (N=11) | | |
| Nega | 03 | 01 | <i>p</i> =1,00 | 03 | 01 | <i>p</i> =1,00 | 03 | 01 | <i>p</i> =1,00 |
| Refere | 05 | 02 | | 06 | 01 | | 06 | 01 | |
| Etilismo | | | | | | | | | |
| | (N=09) | | | (N=09) | | | (N=09) | | |
| Nega | 05 | 02 | <i>p</i> =1,00 | 05 | 02 | <i>p</i> =1,00 | 05 | 02 | <i>p</i> =1,00 |
| Refere | 01 | 01 | | 02 | 0 | | 02 | 0 | |

| Comorbidades | | | | | | | | | |
|-------------------------|----|----|-------------|-----|----|-----------|----|----|-----------|
| (N=21) | | | (N=21) | | | (N=21) | | | |
| Nega | 03 | 04 | $p=0,659$ | 07 | 0 | $p=0,61$ | 07 | 0 | $p=0,255$ |
| Refere | 08 | 06 | | 08 | 06 | | 10 | 04 | |
| Tamanho do tumor | | | | | | | | | |
| (N=24) | | | (N=23) | | | (N=24) | | | |
| 0,4 - 2,0 cm | 04 | 03 | $p=0,744$ | 04 | 02 | $p=0,905$ | 06 | 01 | $p=0,871$ |
| 2,1 - 5,0 cm | 04 | 05 | | 05 | 04 | | 07 | 02 | |
| 5,1 - 10,0 cm | 05 | 03 | | 05 | 03 | | 06 | 02 | |
| Grau histológico | | | | | | | | | |
| (N=26) | | | (N=25) | | | (N=26) | | | |
| G1 | 03 | 04 | $p=0,721$ | 04 | 03 | $p=0,233$ | 05 | 2 | $p=0,194$ |
| G2 | 06 | 04 | | 05 | 05 | | 07 | 3 | |
| G3 | 04 | 05 | | 07 | 01 | | 09 | 0 | |
| Invasão angiolinfática | | | | | | | | | |
| (N=13) | | | (N=12) | | | (N=13) | | | |
| Ausente | 2 | 8 | $p=0,035^*$ | 07 | 02 | $p=1,00$ | 09 | 01 | $p=0,423$ |
| Presente | 3 | 0 | | 02 | 01 | | 02 | 01 | |
| Infiltrado inflamatório | | | | | | | | | |
| (N=27) | | | (N=26) | | | (N=27) | | | |
| Ausente | 01 | 0 | $p=0,481$ | 0 | 01 | $p=0,346$ | 0 | 01 | $p=0,185$ |
| Presente | 12 | 14 | | 17 | 08 | | 22 | 04 | |
| Padrão de crescimento | | | | | | | | | |
| (N=23) | | | (N=23) | | | (N=24) | | | |
| Vertical | 11 | 10 | $p=0,234$ | 12 | 08 | $p=0,688$ | 17 | 04 | $p=0,513$ |
| Misto | 0 | 01 | | 01 | 0 | | 01 | 0 | |
| Horizontal | 02 | 0 | | /01 | 01 | | 1 | 1 | |
| Padrão de invasão | | | | | | | | | |
| (N=24) | | | (N=23) | | | (N=24) | | | |
| Invasivo | 12 | 10 | $p=1,00$ | 13 | 08 | $p=1,00$ | 17 | 05 | $p=1,00$ |
| Expansivo | 01 | 01 | | 01 | 01 | | 02 | 0 | |
| Estadiamento Clínico | | | | | | | | | |
| (N=23) | | | (N=22) | | | (N=23) | | | |
| pT1/pT2 | 10 | 11 | $p=0,478$ | 12 | 08 | $p=0,515$ | 17 | 04 | $p=1$ |
| pT3/pT4 | 02 | 0 | | 02 | 0 | | 02 | 0 | |

| Estadiamento Patológico | | | | | | | | |
|--|--------|----|-----------|--------|----|-------------|--------|-------------|
| | (N=25) | | | (N=24) | | | (N=25) | |
| I/II | 11 | 10 | | 14 | 06 | | 18 | 03 |
| III/IV | 03 | 1 | $p=0,604$ | 02 | 02 | $p=0,578$ | 03 | 01 |
| | | | | | | | | $p=0,527$ |
| Margens da ressecção cirúrgica | | | | | | | | |
| | (N=22) | | | (N=21) | | | (N=22) | |
| Livres | 08 | 10 | | 10 | 07 | | 14 | 04 |
| Comprometidas | 02 | 02 | $p=1,00$ | 04 | 0 | $p=0,255$ | 04 | 0 |
| | | | | | | | | $p=0,554$ |
| Seguimento | | | | | | | | |
| | (N=16) | | | (N=15) | | | (N=16) | |
| Vivo sem doença | 05 | 08 | | 11 | 01 | | 12 | 01 |
| Vivo com doença | 02 | 01 | $p=0,550$ | 01 | 02 | $p=0,081$ | 03 | 0 |
| | | | | | | | | $p=1,00$ |
| Expressão de p16 ^{INK4a} (N=27) | | | | | | | | |
| Negativo | 09 | 09 | | – | – | | 18 | 0 |
| Positivo | 05 | 04 | $p=1,00$ | – | – | – | 04 | 05 |
| | | | | | | | | $p=0,002^*$ |
| Expressão de p53 (N=27) | | | | | | | | |
| Selvagem | 03 | 02 | | 0 | 05 | | – | – |
| Mutado | 11 | 12 | $p=1,00$ | 18 | 04 | $p=0,002^*$ | – | – |
| | | | | | | | | – |
| Expressão de Ki-67 | | | | | | | | |
| Alta | – | – | | 09 | 09 | | 03 | 02 |
| Baixa | – | – | – | 05 | 04 | $p=1,00$ | 11 | 12 |
| | | | | | | | | $p=1,00$ |
| PCR | | | | | | | | |
| | (N=16) | | | (N=15) | | | (N=16) | |
| Negativo | 0 | 04 | | 0 | 03 | | 03 | 01 |
| Positivo | 04 | 08 | $p=0,516$ | 10 | 02 | $p=0,022^*$ | 10 | 02 |
| | | | | | | | | $p=1,00$ |

Fonte: Autoria própria (2025).

Legenda: *Associação estatisticamente significativa

5.4 Detecção de HPV

A visualização dos produtos amplificados da PCR-nested foi realizada por eletroforese em gel de agarose, permitindo a identificação das amostras positivas para HPV, conforme ilustrado na Figura 07.

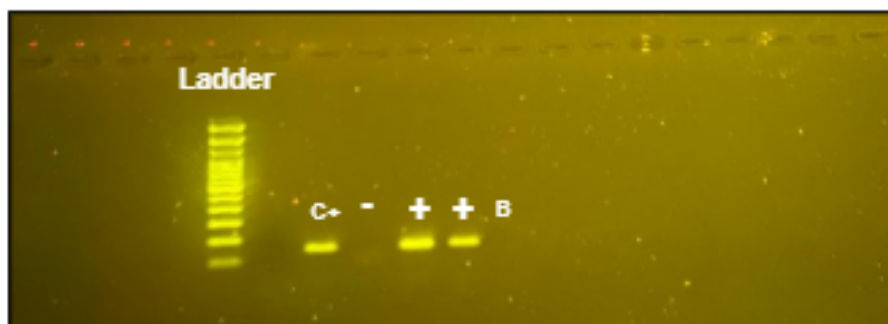


Figura 07. Análise dos produtos da PCR-nested para detecção do DNA do HPV por eletroforese em gel de agarose.

Legenda: Gel de agarose a 10%, mostrando os produtos amplificados da região L1 do HPV após PCR-nested com primers GP5+/GP6+. As bandas com aproximadamente 170 pb indicam amostras positivas para HPV. Ladder: marcador de peso molecular (100 bp); C+: controle positivo; B: controle negativo; Amostras numeradas correspondem às amostras clínicas analisadas.

Fonte: Autoria própria (2025)

A detecção molecular do HPV, realizada pelas técnicas de PCR convencional, revelou maior frequência de positividade viral entre as amostras analisadas. Entre as 16 amostras analisadas, 12 (75%) apresentaram resultados positivos para HPV, enquanto 4 (25%) foram negativas (Tabela 07).

Tabela 07. Distribuição da detecção de HPV nas amostras analisadas (n=16)

| Detecção de HPV | N | % |
|-----------------|----|-----|
| Positivo | 12 | 75% |
| Negativo | 04 | 25% |

Fonte: Autoria própria (2025)

A análise das variáveis clínicas e histopatológicas demonstrou ausência de associações estatisticamente significativas entre a presença do HPV e características como tabagismo, etilismo, grau histológico, invasão angiolinfática, tamanho tumoral, padrão de invasão, padrão de crescimento e estadiamento clínico ou patológico.

Tabela 08. Associação entre variáveis clínicas e histopatológicas e a detecção molecular de HPV em amostras de câncer de vulva

| amostras de câncer de vulva | | | |
|-----------------------------|----------|----------|---------|
| Variável | PCR | | P valor |
| | Negativo | Positivo | |
| Tabagismo (N=5) | | | |
| Nega | 03 | 0 | — |
| Refere | 02 | 0 | |

| Etilismo (N=5) | | | |
|---------------------------------------|----|----|-----------|
| Nega | 05 | 05 | |
| Refere | 0 | 0 | – |
| Comorbidades (N=11) | | | |
| Nega | 0 | 04 | |
| Refere | 02 | 05 | $p=0,491$ |
| Tamanho do tumor (N=14) | | | |
| 0,4 - 2,0 cm | 01 | 02 | |
| 2,1 - 5,0 cm | 02 | 05 | |
| 5,1 - 10,0 cm | 01 | 03 | $p=0,971$ |
| Grau histológico (N=14) | | | |
| G1 | 01 | 03 | |
| G2 | 02 | 04 | |
| G3 | 01 | 03 | $p=0,943$ |
| Invasão angiolinfática (N=11) | | | |
| Ausente | 02 | 08 | |
| Presente | 0 | 01 | $p=1,00$ |
| Infiltrado inflamatório (N=16) | | | |
| Ausente | 0 | 0 | |
| Presente | 04 | 12 | – |
| Padrão de crescimento (N=13) | | | |
| Vertical | 04 | 08 | |
| Misto | 0 | 0 | |
| Horizontal | 0 | 01 | $p=1,00$ |
| Padrão de invasão (N=13) | | | |
| Infiltrativo | 04 | 09 | |
| Expansivo | 0 | 0 | – |
| Estadiamento Clínico (N=12) | | | |
| pT1/pT2 | 04 | 07 | |
| pT3/pT4 | 0 | 0 | $p=1,00$ |
| Estadiamento Patológico (N=13) | | | |
| I/II | 03 | 08 | |
| III/IV | 01 | 01 | $p=1,00$ |
| Margens da ressecção cirúrgica (N=14) | | | |
| Livres | 03 | 09 | $p=1,00$ |

| | | | |
|--------------------------|----|----|----------------|
| Comprometidas | 0 | 02 | |
| Seguimento (N=10) | | | |
| Vivo sem doença | 01 | 08 | |
| Vivo com doença | 01 | 0 | <i>p=0,200</i> |

Fonte: Autoria própria (2025).

7. DISCUSSÃO

No presente estudo, houve predomínio de mulheres diagnosticadas com CV com idade acima dos 60 anos, com média de 64,7 anos. Esse perfil etário é compatível com tendências nacionais e internacionais, que apontam a doença como mais frequente em mulheres idosas (Khadraoui et al., 2020; Schuurman et al., 2023; Kristoschek et al., 2024). Dados do programa SEER (2022) confirmam essa distribuição, indicando que a maior incidência ocorre entre 65 e 74 anos, com idade média ao diagnóstico de aproximadamente 69 anos.

Apesar dessa predominância em faixas etárias avançadas, observou-se que 6,7% das pacientes tinham entre 18 e 40 anos. Embora o CV seja incomum em mulheres jovens, estudos conduzidos na Austrália, Dinamarca e outros países europeus têm relatado crescimento na incidência entre mulheres mais jovens, fenômeno atribuído ao aumento da infecção persistente por HPV de alto risco (Bray et al., 2020; Baandrup et al., 2011). A presença desse grupo etário neste trabalho reforça a necessidade de vigilância contínua e de políticas de prevenção voltadas para diagnóstico precoce de lesões precursoras, sobretudo em regiões de menor cobertura vacinal.

Além da idade, houve predominância de mulheres pardas, baixa escolaridade e histórico limitado de acompanhamento ginecológico, fatores os quais refletem vulnerabilidades sociais que podem atrasar o diagnóstico, especialmente em contextos de desigualdade regional como o Maranhão. Esses resultados corroboram com o trabalho de Herrero et al. (2023) que destacam como as barreiras socioeconômicas, a baixa escolaridade e as dificuldades de acesso aos serviços de saúde impactam diretamente o risco de progressão tumoral e o estágio no momento do diagnóstico.

Em relação à distribuição espacial dos casos, houve maior concentração em macrorregiões com acesso restrito à atenção especializada. Essas disparidades geográficas já foram associadas a piores desfechos em neoplasias ginecológicas e reforçam a importância de estratégias de regionalização, ampliação da cobertura vacinal e fortalecimento de ações de educação em saúde (Bray et al., 2020; Bogdanova et al., 2022). Além disso, mais da metade

das pacientes (57,3%) não haviam sido diagnosticadas previamente e não estavam em tratamento. Esses dados, verificados nos prontuários médicos, indicam que essas mulheres buscaram atendimento médico sem que houvesse qualquer investigação anterior sobre a condição.

A análise dos hábitos de vida revelou que 28% das pacientes relataram tabagismo, enquanto 9,3% referiram etilismo. Apesar de os percentuais parecerem baixos, esses fatores comportamentais assumem papel relevante na carcinogênese do CV, sobretudo na forma HPV-associada. O tabagismo tem sido reconhecido como um fator coadjuvante no desenvolvimento de cânceres epiteliais relacionados ao HPV, estando a exposição ao fumo, que contém uma variedade de compostos carcinogênicos, como o benzo[a]pireno, potencializa a replicação do HPV e aumenta a expressão de seus oncogenes E6 e E7, fundamentais para a proliferação celular descontrolada. Além disso, o tabagismo induz mutações no DNA e promove a integração do genoma viral ao do hospedeiro, aumentando a instabilidade genética e facilitando a progressão tumoral (Aguayo et al., 2020).

O uso de álcool, embora menos diretamente relacionado ao CV, é frequentemente associado ao comportamento sexual de risco e ao comprometimento imunológico, fatores que podem aumentar a probabilidade de infecção persistente por HPV (Schabath et al., 2015).

Outro achado relevante do presente estudo foi a presença de comorbidades em 42,7% das pacientes. O envelhecimento, associado ao acúmulo de condições crônicas, tende a aumentar o risco de desfechos desfavoráveis e limitações terapêuticas. Estudos apontam que pacientes com múltiplas comorbidades são mais propensas a receber tratamentos menos agressivos e apresentam menor sobrevida global (Rogers & Cuello, 2018; Dongre et al., 2024). Curiosamente, em 12,4% das pacientes referiram histórico familiar de câncer, embora o CV raramente apresente hereditariedade, alterações em genes supressores de tumor, como *TP53* e *CDKN2A*, podem ocorrer de forma germinativa e contribuir para predisposição familiar a neoplasias escamosas (Hanahan, 2022; Wang et al., 2023). A literatura descreve, ainda, o compartilhamento de fatores de risco genéticos e ambientais entre cânceres de trato anogenital, o que pode explicar a recorrência de casos em famílias com histórico de câncer cervical ou anal (Bray et al., 2020; Lindquist et al., 2024).

O CEC foi o subtipo histológico predominante neste estudo, reforçando o padrão observado globalmente, onde esse tipo corresponde a mais de 90% das neoplasias malignas vulvares (Sand et al., 2019). A maior frequência de tumores moderadamente diferenciados também está alinhada com estudos de base populacional que demonstram predomínio do grau

histológico G2 em coortes internacionais (Rakislova et al., 2017; Weinberg & Gomez-Martinez, 2019).

A análise imuno-histoquímica realizada neste estudo permitiu caracterizar os tumores segundo os principais biomarcadores associados à carcinogênese vulvar. Entre as 28 amostras avaliadas, observou-se que 64,3% foram positivas para p16^{INK4a}, marcador reconhecido como indicador indireto da atividade oncogênica viral. Esse padrão de expressão (“*block staining*”) é altamente correlacionado com infecção persistente por HPV de alto risco e é rotineiramente utilizado como ferramenta de triagem para tumores HPV-associados (Cheng et al., 2016; Barlow et al., 2020; Rakislova et al., 2017).

A proporção de casos p16^{INK4a} positivos foi superior à relatada em outros estudos, onde a prevalência tende a variar entre 30% e 50% (Barlow et al., 2020; Kortekaas et al., 2020). Essa diferença pode refletir características epidemiológicas regionais, incluindo menor cobertura vacinal, diferentes padrões de exposição a HPV e maior circulação de genótipos virais oncogênicos em populações vulneráveis (Glehn et al., 2023).

Em contraste, 35,7% das amostras apresentaram marcação negativa de p16^{INK4a}, padrão compatível com a via HPV-independente. Esse grupo corresponde à parcela de tumores cujo desenvolvimento está majoritariamente relacionado a inflamação crônica e alterações epiteliais prévias, como líquen escleroso. Na avaliação de p53, observou-se que 25% apresentaram padrão aberrante, incluindo hiperexpressão difusa ou perda total de marcação, perfis classicamente associados à presença de mutações em *TP53*. Essa frequência é compatível com estudos que mostram que a via HPV-independente, definida pela mutação de *TP53* e ausência de p16^{INK4a}, tende a predominar entre mulheres idosas e está associada a uma evolução clínica mais agressiva (Tessier-Cloutier et al., 2020; Yang et al., 2023).

Neste conjunto de dados, a associação significativa entre p16^{INK4a} positivo e p53 selvagem ($p=0,002$) corrobora esse modelo bifásico de carcinogênese vulvar, sugerindo que uma proporção substancial dos casos pode realmente pertencer à via HPV-dependente. Isso é relevante para a prática clínica: a determinação da expressão de p16^{INK4a} e p53 pode orientar prognóstico, vigilância e, eventualmente, escolhas terapêuticas visando diferenciação etiológica (Yang et al., 2023).

Os resultados deste estudo ganham relevância particular no contexto do Maranhão, estado que concentra uma das maiores cargas de neoplasias anogenitais associadas ao HPV no Brasil. Em câncer de pênis, por exemplo, trabalhos maranhenses descrevem população majoritariamente de baixa escolaridade, procedente de áreas rurais e com alta frequência de

histologias HPV-relacionadas, chegando a cerca de 60% dos casos, em cenário de elevada incidência mundial da doença (Vieira et al., 2020; Teixeira Júnior et al., 2022).

De forma semelhante, em estudo com câncer do colo do útero e lesões cervicais em mulheres maranhenses, foi evidenciado alta frequência de HPV de alto risco, especialmente dos tipos 16 e 18, confirmando a forte circulação viral no estado (Santos et al., 2023). Ao apontar que aproximadamente três quartos dos tumores vulvares avaliados apresentaram DNA de HPV e 64,3% foram p16^{INK4a} positivos, o presente trabalho sugere que o CV, nesse contexto, também se insere no conjunto de neoplasias fortemente influenciadas pela infecção persistente pelo HPV.

No cenário nacional, ainda são escassos os estudos que integram de forma sistemática dados clínico-epidemiológicos, histopatológicos, imuno-histoquímicos e moleculares em CV. Trabalhos brasileiros descrevem principalmente o perfil clínico e prognóstico de pacientes com carcinoma epidermoide de vulva, muitas vezes sem avaliação integrada de HPV, p16^{INK4a} e p53 ou com casuísticas restritas a centros do Sul e Sudeste (Pinto et al., 1999; Todeschini et al., 2024).

Outro achado relevante foi o índice proliferativo Ki-67, que variou de 5% a 95%, com média de 49,6%. Estudos recentes indicam que $Ki-67 \geq 60\%$ está associado ao maior risco de progressão tumoral (Klamming et al., 2025). Notou-se associação entre Ki-67 elevado e presença de invasão angiolinfática ($p=0,035$), o que sugere que tumores com maior atividade proliferativa teriam comportamento mais agressivo. Na literatura, entretanto, a evidência quanto ao valor prognóstico de Ki-67 em CEC vulvar é ambígua. Em uma revisão sistemática recentemente publicada aponta que não encontrou correlação estatisticamente significativa entre Ki-67 e metástase linfonodal; já em relação à sobrevida, alguns estudos mostraram associação, especialmente quando a interpretação do padrão de coloração foi considerada (Klamming et al., 2025). Assim, os resultados deste trabalho reforçam a hipótese de que Ki-67 elevado pode indicar maior agressividade no CV, mas destacam também a necessidade de padronização da metodologia (percentual vs padrão de marcação) e de estudos com seguimento mais extenso para avaliar impacto prognóstico real.

Ademais, a detecção molecular evidenciou frequência de HPV de 75% entre as amostras analisadas, valor superior ao geralmente relatado na literatura internacional (Faber et al., 2016). Também foi observada associação estatisticamente significativa entre positividade para HPV (PCR) e p16^{INK4a} ($p = 0,022$), reforçando que, nas amostras onde o DNA viral pôde ser detectado, o marcador proteico refletiu atividade oncogênica viral. Essa convergência entre PCR e p16^{INK4a} é relatada também no estudo de Halec et al. (2017) que demonstraram

que tumores p16^{INK4a} positivos exibem maior probabilidade de carga viral biologicamente ativa e integração do HPV ao genoma do hospedeiro. Embora a análise molecular tenha sido limitada pelo número reduzido de amostras com DNA adequado, a concordância entre IHQ e PCR fortalece a validade interna dos achados.

Esses dados destacam a aplicabilidade prognóstica dos biomarcadores utilizados. A concordância entre p16^{INK4a} positivo, p53 selvagem e maior SLD fortalece a caracterização da via HPV-associada, enquanto a ausência de p16^{INK4a} e a presença de p53 aberrante recaem sobre a via HPV-independente, tradicionalmente relacionada a tumores mais agressivos e pior evolução (Tessier-Cloutier et al., 2020).

Este trabalho apresenta algumas limitações inerentes à dependência da completude dos registros clínicos. A incompletude de determinadas informações nos prontuários, como tratamentos prévios, hábitos de vida e comorbidades, reflete fragilidades no processo de registro clínico, o que pode limitar análises mais aprofundadas de associações entre variáveis clínicas e perfis moleculares.

Adicionalmente, o número de amostras submetidas às análises imuno-histoquímicas e moleculares foi condicionado à integridade do material histológico, uma vez que parte dos blocos de parafina encontrava-se exaurida ou apresentava preservação inadequada. Estudos futuros, com maior número de casos e material prospectivamente coletado, poderão contribuir para a ampliação e consolidação das tendências observadas.

8. CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu caracterizar o perfil clínico, epidemiológico e histopatológico de pacientes diagnosticadas com CV no estado do Maranhão entre 2013 e 2023, evidenciou a predominância de mulheres idosas, de baixa escolaridade e procedentes de regiões com maior vulnerabilidade social. A detecção do DNA do HPV demonstrou elevada positividade, reforçando a importância da infecção pelo HPV na carcinogênese vulvar nessa população. Já a avaliação da expressão proteica de p16^{INK4a}, p53 e Ki-67 possibilitou distinguir perfis tumorais interessantes associados às vias HPV-dependente e HPV-independente, bem como identificar características relacionadas à maior agressividade tumoral, como o aumento do índice proliferativo e a presença de invasão angiolinfática.

REFERÊNCIAS

- AGUAYO, F. et al. High-Risk Human Papillomavirus and Tobacco Smoke Interactions in Epithelial Carcinogenesis. **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 8, p. 2201, 2020.
- ALKATOUT I. et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. **Int J Womens Health**. 2015 Mar 20;7:305-13. doi: 10.2147/IJWH.S68979.
- ALLO, G. et al. HPV-independent vulvar squamous cell carcinoma is associated with significantly worse prognosis compared with HPV-associated tumors. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 39, n. 4, p. 391–399, 2020.
- ANDERSON, N. M.; SIMON, M. C. The tumor microenvironment. **Current Biology**, v. 30, n. 16, p. R921–R925, 2020.
- ARIANS N. et al. Overexpression of p16INK4a Serves as Prognostic Marker in Squamous Cell Vulvar Cancer Patients Treated With Radiotherapy Irrespective of HPV-Status. **Front Oncol**. 2019 Sep 11;9:891. doi: 10.3389/fonc.2019.00891.
- AYALA, M.; FATEHI, M. Vulvar intraepithelial neoplasia. In: StatPearls. **StatPearls Publishing**, 2023.
- BAANDRUP, L. et al. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978–2007: a nationwide population-based study. **Gynecologic Oncology**, v. 122, n. 1, p. 45–49, 2011.
- BAI, Z.-T. et al. Epigenetic actions of environmental factors and promising drugs for cancer therapy. **Oncology Letters**, v. 15, n. 2, p. 2049–2056, 2018.
- BARLOW, E. L. et al. The clinical relevance of p16 and p53 status in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. **Journal of Oncology**, v. 2020, p. 3739075, 2020.
- BOER, F. L. et al. Vulvar malignant melanoma: pathogenesis, clinical behaviour and management: review of the literature. **Cancer Treatment Reviews**, v. 73, p. 91–103, 2019.
- BOUTELLE, Anthony M.; ATTARDI, Laura D. p53 and tumor suppression: it takes a network. **Trends in cell biology**, v. 31, n. 4, p. 298-310, 2021
- BOGDANOVA A, Andrawos C, Constantinou C. Cervical cancer, geographical inequalities, prevention and barriers in resource depleted countries. **Oncol Lett**. 2022 Apr;23(4):113. doi: 10.3892/ol.2022.13233.
- BORNSTEIN, J. et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. **Obstetrics & Gynecology**, v. 127, n. 2, p. 264–268, 2016.
- BORRERO, Liz J. Hernández; EL-DEIRY, Wafik S. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1876, n. 1, p. 188556, 2021.

BRAY, F. et al. Geographic and temporal variations in the incidence of vulvar and vaginal cancers. **International Journal of Cancer**, v. 147, n. 10, p. 2764–2771, 2020.

BUCCHI, L.; PIZZATO, M.; ROSSO, S.; FERRETTI, S. New insights into the epidemiology of vulvar cancer: systematic literature review for an update of incidence and risk factors. **Cancers (Basel)**, v. 14, n. 2, p. 389. 2022.

CEBOLLA-VERDUGO M. et al. Multidisciplinary Vulvar Cancer Management: The Dermatologist's Perspective. **Life (Basel)**. 2024 Dec 27;15(1):19.

CHAHOU, J. et al. Prognostic significance of p16 and its relationship with human papillomavirus status in patients with penile squamous cell carcinoma: results of 5 years follow-up. **Cancers**, v. 14, n. 24, p. 6024, 2022.

CHAUX, A. et al. Immunohistochemical expression of the mammalian target of rapamycin pathway in penile squamous cell carcinomas: a tissue microarray study of 112 cases. **Histopathology**, v. 64, n. 6, p. 863–871, 2014.

CHENG AS. et al. p16 Immunostaining Allows for Accurate Subclassification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Into HPV-Associated and HPV-Independent Cases. **Int J Gynecol Pathol.**;35(4):385-93, 2016.

CHENG, A. S. et al. p16 immunostaining allows for accurate subclassification of vulvar squamous cell carcinoma into HPV-associated and HPV-independent cases. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 35, n. 4, p. 385–393, 2016.

DARRÉ, T. et al. Factors associated with vulvar cancer from 2005 to 2021 in Togo, sub-Saharan Africa. **BMC Women's Health**, v. 23, n. 1, p. 514, 2023.

DEL PINO, M. et al. Comprehensive analysis of human papillomavirus prevalence and the potential role of low-risk types in verrucous carcinoma. **Modern Pathology**, v. 25, n. 10, p. 1354–1363, 2012.

DOS SANTOS, G.R.B. et al. HPV 18 variants in women with cervical cancer in Northeast Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 27, n. 1, p. 102734, 2023.

DONGRE, H. N. et al. TP53 mutation and human papilloma virus status as independent prognostic factors in a Norwegian cohort of vulva squamous cell carcinoma. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 103, n. 1, p. 165–175, 2024.

ERMAKOV, M. S.; KASHOFER, K.; REGAUER, S. Different mutational landscapes in human papillomavirus-induced and human papillomavirus-independent invasive penile squamous cell cancers. **Modern Pathology**, v. 36, n. 10, p. 100250, 2023.

EVA, L. et al. HPV-independent and HPV-associated vulvar squamous cell carcinoma: two different cancers. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 32, n. 9, p. 1108–1114, 2022.

FERNÁNDEZ-NESTOSA, M. J. et al. Penile intraepithelial neoplasia: distribution of subtypes, HPV genotypes and p16INK4a in 84 international cases. **Human Pathology**, v. 131, p. 1–8, 2023.

GENSTHALER L, JOURA EA, ALEMANY L, HORVAT R, DE SANJOSÉ S, PILS S. The impact of p16ink4a positivity in invasive vulvar cancer on disease-free and disease-specific survival, a retrospective study. **Arch Gynecol Obstet**. 301(3):753-759, 2020.

GLEHN, M. et al. Cobertura da vacinação contra papilomavírus humano no Nordeste do Brasil, 2013-2021: estudo descritivo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, p. e2022790, 2023.

GRAVITT, P. E. et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 1, p. 357–361, 2000.

GREGORY, J. et al. The socioeconomic gradient in mortality from ovarian, cervical, and endometrial cancer in Australian women, 2001–2018: a population-based study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 62, n. 5, p. 714–719, 2022.

GYAMFI, J.; KIM, J.; CHOI, J. Cancer as a metabolic disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1155, 2022.

HALEC G. et al. Biological relevance of human papillomaviruses in vulvar cancer. **Mod Pathol**. 2017 Apr;30(4):549-562. doi: 10.1038/modpathol.2016.197.

HANAHAHAN, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

HINTEN, F. et al. Vulvar cancer: two pathways with different localization and prognosis. **Gynecologic Oncology**, v. 149, n. 2, p. 310–317, 2018.

HOANG, L. N. et al. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. **Pathology**, v. 48, n. 4, p. 291–302, 2016.

HUANG, J. et al. Global incidence, risk factors and trends of vulvar cancer: a country-based analysis of cancer registries. **International Journal of Cancer**, v. 153, n. 10, p. 1734–1745, 2023.

JACOBS, M. V. et al. A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 35, n. 3, p. 791–795, 1997.

JONES, R. W.; ROWAN, D. M. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. **Obstetrics and Gynecology**, v. 84, n. 5, p. 741–745, 1994.

KHADRAOUI H, THAPPA S, SMITH M, DAVIDOV A, CASTELLANOS MR. Age-associated trends of vulvar cancer in the US. **The Journal of The Menopause Society**. 26;28(2):119-125, 2020 .

KLAMMINGER GG. et al. Ki-67 as a Prognostic Marker in Squamous Cell Carcinomas of the Vulva: A Systematic Review. **J Clin Med**. 17;14(6):2045, 2025.

KORTEKAAS KE, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. **Gynecol Oncol**. 159(3):649-656, 2020.

LI, Junan; POI, Ming Jye; TSAI, Ming-Daw. Regulatory mechanisms of tumor suppressor P16INK4A and their relevance to cancer. *Biochemistry*, v. 50, n. 25, p. 5566-5582, 2011.

LI, Lian Tao et al. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer. **Molecular medicine reports**, v. 11, n. 3, p. 1566-1572, 2015.

MACDUFFIE, E. et al. Vulvar cancer in Botswana in women with and without HIV infection: patterns of treatment and survival outcomes. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 31, n. 10, p. 1328–1334, 2021.

MCCONNELL, Beth B. et al. Induced expression of p16 INK4a inhibits both CDK4-and CDK2-associated kinase activity by reassortment of cyclin-CDK-inhibitor complexes. *Molecular and cellular biology*, v. 19, n. 3, p. 1981-1989, 1999.

MADSEN, B. S. et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina: population-based case-control study in Denmark. **International Journal of Cancer**, v. 122, n. 12, p. 2827–2834, 2008.

MASSAGUÉ, J.; GANESH, K. Metastasis-initiating cells and ecosystems. **Cancer Discovery**, v. 11, n. 4, p. 971–994, 2021.

MIX, J. M. et al. HPV-associated and non-HPV-associated vulvar cancer incidence, United States, 1999–2018. **Gynecologic Oncology**, v. 167, n. 2, p. 245–253, 2022.

NITECKI, R.; FELTMATE, C. M. Human papillomavirus and nonhuman papillomavirus pathways to vulvar squamous cell carcinoma: a review. **Current Problems in Cancer**, v. 42, n. 5, p. 476–485, 2018.

PANSY, K. et al. Immune regulatory processes of the tumor microenvironment under malignant conditions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 24, p. 13311, 2021.

PINTO, Á.P. et al. Squamous cell carcinoma of the vulva in Brazil: prognostic importance of host and viral variables. **Gynecologic oncology**, v. 74, n. 1, p. 61-67, 1999.

POPIEL, Aneta et al. Preliminary study on the expression of testin, p16 and Ki-67 in the cervical intraepithelial neoplasia. **Biomedicines**, v. 9, n. 8, p. 1010, 2021.

PRETI, M. et al. VIN usual type – from the past to the future. **Ecancermedicalscience**, v. 9, p. 531, 2015.

RAKISLOVA, N. et al. Histological characteristics of HPV-associated and -independent squamous cell carcinomas of the vulva: a study of 1,594 cases. **International Journal of Cancer**, v. 141, n. 12, p. 2517–2527, 2017.

ROGERS, L. J.; CUELLO, M. A. Cancer of the vulva. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 143, n. S2, p. 4–13, 2018.

SAND FL, et al. The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. **Gynecol Oncol**. 152(1):208-217, 2019.

SARAIYA, M. et al. Incidence of in situ and invasive vulvar cancer in the US, 1998–2003. **Cancer**, v. 113, n. S10, p. 2865–2872, 2008.

SCHABATH, M. B. et al. Alcohol consumption and prevalence of human papillomavirus (HPV) infection among US men in the HPV in Men (HIM) study. **Sexually Transmitted Infections**, v. 91, n. 1, p. 61–67, 2015.

SEER. Surveillance, **Epidemiology, and End Results Program**. **Cancer Stat Facts: Vulvar Cancer**. 2022. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/>. Acesso em: 10 mar. 2025.

SUHAIL, Y. et al. Systems biology of cancer metastasis. **Cell Systems**, v. 9, n. 2, p. 109–127, 2019.

SUN, Xiaoming; KAUFMAN, Paul D. Ki-67: more than a proliferation marker. **Chromosoma**, v. 127, n. 2, p. 175-186, 2018.

TEIXEIRA JÚNIOR, A.A.L. et al. A comprehensive analysis of penile cancer in the region with the highest worldwide incidence reveals new insights into the disease. **BMC cancer**, v. 22, n. 1, p. 1063, 2022.

TESSIER-CLOUTIER B, et al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. **Modern Pathology**. 33(8):1595-1605, 2020.

TESSIER-CLOUTIER, Basile et al. Molecular characterization of invasive and in situ squamous neoplasia of the vulva and implications for morphologic diagnosis and outcome. **Modern Pathology**, v. 34, n. 2, p. 508-518, 2021.

TODESCHINI, Lorenza Bridi; ALVES, Rita de Cássia Sant’Anna; ROEHE, Adriana Vial. Clinical, histopathological and immunohistochemical analysis of vulvar squamous cell carcinoma. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 46, p. e-rbgo91, 2024.

TRAN, D. A. et al. Lichen sclerosus: an autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. **International Journal of Biological Sciences**, v. 15, n. 7, p. 1429–1439, 2019.

UXA, Sigrid et al. Expressão do gene Ki-67. **Cell Death & Differentiation** , v. 28, n. 12, p. 3357-3370, 2021.

VIEIRA, C.B. et al. Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 2965, 2020.

WEINBERG D, Gomez-Martinez RA. Vulvar Cancer. **Obstet Gynecol Clin North Am.** 46(1):125-135, 2019.

WHO. **WHO classification of tumours: female genital tumours**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.

YANG, H. et al. Classification of vulvar squamous cell carcinoma and precursor lesions by p16 and p53 immunohistochemistry: considerations, caveats, and an algorithmic approach. **Modern Pathology**, v. 36, n. 6, p. 100145, 2023.

YOUSIF HM et al. Histopathological Patterns and Characteristics of Abnormal Cervical Smear in Madinah Region of Saudi Arabia. **Asian Pac J Cancer Prev.** 25;20(5):1303-1307, 2019.

ZHANG, A. et al. Tumor heterogeneity reshapes the tumor microenvironment to influence drug resistance. **International Journal of Biological Sciences**, v. 18, n. 7, p. 3019, 2022.

ANEXOS

ANEXO A- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

Einstein (São Paulo)



BIOMARKERS OF POOR PROGNOSIS IN VULVAR CANCER: INSIGHTS FROM A SYSTEMATIC REVIEW

| | |
|-------------------------------|---|
| Journal: | <i>Einstein (São Paulo)</i> |
| Manuscript ID | EINS-2025-1856 |
| Manuscript Type: | Review |
| Date Submitted by the Author: | 06-Jul-2025 |
| Complete List of Authors: | De Melo Matos, Ana Gabrielly; UFMA, Graduate Program in Adult Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil da Silva Barbosa, Eldevan; UFMA, Graduate Program in Adult Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil Cruz Nascimento, João Pedro; UFMA, Molecular Pathology Study Group, University Hospital, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil Diniz Duarte, Denner Rodrigo; UFMA, Graduate Program in Adult Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil Silva da Silva, Leticia Milene; UFMA, Graduate Program in Adult Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil Carvalho, João Victor; UFMA, Graduate Program in Health Sciences, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil Barros de Sousa, Pedro Manuel; HU-UFMA, University Hospital, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil Mendes Cunha Frota, Tamira; Ebserh, Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão, Brazil Gomes Costa, Mônica Maria; HU-UFMA, University Hospital, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil Santos Lages, Joyce; HU-UFMA, University Hospital, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil Lima Teixeira-Júnior, Antonio Augusto; USP, Department of Genetics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil Diniz Pinho, Jaqueline; Maranhao State University; Maranhao State University, Silva, Gyl Eanes ; UFMA |
| Keyword: | Biomarkers, Lymphatic Metastasis;, Neoplasms, Oncology, Prognosis |

<https://mc04.manuscriptcentral.com/eins-scielo>

ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA (CEP)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO - HU/UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise Integrada do Perfil Clínico, Epidemiológico e Molecular em Pacientes com Câncer de Vulva do Estado do Maranhão

Pesquisador: Gyl Eanes Barros Silva

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 76983824.5.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.344.280

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Data de Submissão do Projeto: 20/01/2025

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2467325_E1.pdf Versão do Projeto: 3

RESUMO

O câncer vulvar (CV) é considerado uma neoplasia rara, mas com incidência crescente, especialmente entre mulheres jovens, associada à infecção persistente pelo Papilomavírus humano (HPV). No estado do Maranhão, o número de casos de pacientes com CV tem aumentado e representa um grave problema de saúde pública na região. Diante disso, este projeto tem como objetivo realizar uma análise integrada dos aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares do câncer de vulva no estado do Maranhão. Utilizando uma abordagem transversal de caráter retrospectivo e prospectivo, amostras de pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de CV serão coletadas em dois hospitais de referência no Maranhão. Será realizado o levantamento de dados retrospectivo para análise do perfil clínico e histopatológico dos pacientes. Na etapa prospectiva, será realizada coleta de amostras

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1002

E-mail: cep@huufma.br

ANEXO C- PRODUÇÕES CIENTÍFICAS (2024-2025)

Publicação de Artigo Revista: *Frontiers in Genetics*



TYPE Systematic Review
PUBLISHED 27 May 2024
DOI 10.3389/fgene.2024.1287869



OPEN ACCESS

EDITED BY
Maria Lina Tornesello,
G. Pascale National Cancer Institute Foundation
(IRCCS), Italy

REVIEWED BY
Antonia Rodriguez,
Instituto Nacional de Cancerología, Colombia
Mehak Gupta,
Vertex Pharmaceuticals, United States

*CORRESPONDENCE
Gyl Eanes Barros Silva,
✉ gyleanes@alumni.usp.br

RECEIVED 02 September 2023
ACCEPTED 29 April 2024
PUBLISHED 27 May 2024

CITATION
Matos AGdM, Silva GEB, Barbosa EdS,
de Andrade MS, Santos Lages J, Corêa RdGCF,
Oliveira AGC, Teixeira EB, da Silva MGdOP,
Fonseca SSSd, Teixeira-Junior AAL, Alves MS,
Alencar Junior AM, Khayat AS and Pinho JD
(2024). What is the role of circRNAs in the
pathogenesis of cervical cancer? A systematic
literature review.
Front. Genet. 15:1287869.
doi: 10.3389/fgene.2024.1287869

COPYRIGHT
© 2024 Matos, Silva, Barbosa, de Andrade,
Santos Lages, Corêa, Oliveira, Teixeira, da Silva,
Fonseca, Teixeira-Junior, Alves, Alencar Junior,
Khayat and Pinho. This is an open-access article
distributed under the terms of the Creative
Commons Attribution License (CC BY). The use,
distribution or reproduction in other forums is
permitted, provided the original author(s) and
the copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with these
terms.

What is the role of circRNAs in the pathogenesis of cervical cancer? A systematic literature review

Ana Gabrielly de Melo Matos¹, Gyl Eanes Barros Silva^{1,2,3,4*},
Eldevan da Silva Barbosa⁴, Marcelo Souza de Andrade¹,
Joyce Santos Lages⁵, Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa^{2,5},
Ana Gabriela Caldas Oliveira⁶, Eitel Barbosa Teixeira⁷,
Marcelli Geisse de Oliveira Prata da Silva⁷,
Susanne Suely Santos da Fonseca⁷,
Antonio Augusto Lima Teixeira-Junior^{2,3,8}, Matheus Silva Alves⁹,
Antonio Machado Alencar Junior^{3,5}, André Salim Khayat⁷ and
Jaqueline Diniz Pinho^{2,3,4,7}

¹Postgraduate Program in Adult Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil, ²Laboratory of
Immunofluorescence and Electron Microscopy, University Hospital of the Federal University of
Maranhão, São Luís, Brazil, ³Molecular Pathology Study Group, University Hospital of the Federal
University of Maranhão, São Luís, Brazil, ⁴State University of Maranhão, Zé Doce, Maranhão, Brazil,
⁵University Hospital of the Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil, ⁶Department of Medicine,
Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil, ⁷Oncology Research Center, Federal
University of Pará, Belém, Pará, Brazil, ⁸Department of Genetics, Riberio Preto Medical School,
University of São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁹State University of the Tocantins Region of Maranhão,
Department of Health Sciences, Imperatriz, Maranhão, Brazil

Cervical Cancer (CC) is one of the most prevalent neoplasms among women, considered the leading cause of gynecological death worldwide, and the fourth most common type of cancer. Regional metastasis is closely related to the low effectiveness of treatment, and validating biomarkers can optimize accuracy in diagnosis and prognosis. Among the potential biomarkers associated with disease metastasis are circular RNAs (circRNAs), whose altered expression has been linked to CC progression. In this context, this systematic review aims to compile information on the clinical-pathological significance and describe the biological function of circRNAs. Inclusion and exclusion criteria were used to include relevant literature, followed by *in silico* analysis. Additionally, we employed the UALCAN tools to search for host genes of circRNAs and expression data, miRTargetLink 2.0 to predict interactions of microRNA target genes and the Cytoscape software to predict possible interactions of microRNA target genes. According to the research, most circRNAs were found to be overexpressed and described as regulators of processes such as invasion, cell proliferation, apoptosis and migration. They were also implicated in clinical significance, including metastasis, TNM staging and microRNA interactions. CircRNAs may participate in critical processes in tumorigenesis; therefore, understanding the underlying molecular mechanisms of gene regulation in CC can contribute to the accuracy of diagnosis, prognosis and therapy.

KEYWORDS

biomarkers, cervical cancer, circRNAs, prognosis, non-coding RNAs

Coautoria em Artigo publicado Revista: Revista Paulista de Pediatria

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.1590/1984-0462/2025/43/2024029>



Non-coding RNAs in Turner syndrome: a systematic review

RNAs não codificantes na síndrome de Turner: uma revisão sistemática

Júlio César Carvalho de Oliveira^a , Eldevan da Silva Barbosa^a , Nathaniel Batista Silva^a ,
Thais da Conceição Silva^a , Ana Gabrielly de Melo Matos^a , Jaqueline Diniz Pinho^{a,*}

Corresponding author:

E-mail: jackdpinho@gmail.com

^aUniversidade Estadual do Maranhão,
Zé Doca, MA, Brazil.

Received on February 22, 2024;

approved on August 24, 2024.

Editor-in-chief: Ruth Guimarães
Associate editor: Sonia Regina Testa da
Silva Ramos

Executive editor: Tulo Konstantynier

Reviewers: Paulo Ricardo Gazzola Zen

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the
State University of Maranhão (UEMA),
the Institutional Program for Scientific
Initiation Scholarships (PIBIC/UEMA), and
the Coordination for the Improvement of
Higher Education Personnel (CAPES) –
Brazil, code 001.

Funding

The study did not receive any funding.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict
of interests.

Author's contributions

Study design: Barbosa ES. Data collection:
Oliveira JCC. Data analysis: Oliveira JCC.
Manuscript writing: Silva NB, Silva TC.
Manuscript revision: Matos ACM. Study
supervision: Pinho JD.

Declaration

The database that originated the article is
available with the corresponding author.

© 2024 Sociedade de Pediatria de
São Paulo. Published by Zeposprint
Publishers. This is an open access
article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to summarize the main findings of non-coding RNA (ncRNAs) in Turner syndrome (TS), correlating these biomolecules with the clinical manifestations in affected patients.

Data source: Searches were conducted in the databases of the United States National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), and ScienceDirect, covering original English articles published from 2014 to 2023. Descriptors used included "lncRNAs and Turner Syndrome," "miRNAs and Turner Syndrome," and "circRNAs and Turner Syndrome." The studies that were included addressed the role of ncRNAs in the clinical characteristics of patients with TS. Exclusion criteria comprised texts in abstracts, reports, reviews, and monographs.

Data synthesis: We identified 147 studies, of which seven were included. In the analysis of microRNAs, miR-486-5p and miR-320a stood out, being associated with ovarian development; miR-126-3p and miR-126-5p were related to greater aortic stiffness. Regarding long non-coding RNAs, the downregulation of XIST indicated dysfunctions in X chromosome inactivation. Concerning circular RNAs, circPPP2R3B, circCSF2RA, and circPCTN were related to immunological functions, while circ_0090421, circ_0090392, and circ_0089945 were linked to cardiac development.

Conclusions: The data from these studies demonstrate that these biomolecules play crucial roles in processes related to specific characteristics observed in TS patients. Besides being suggested as potential biomarkers, they may be useful in clinical practice.

Keywords: Biomarkers; Genetic syndromes; Karyotype; Non-coding RNA.

RESUMO

Objetivo: Resumir as principais descobertas dos RNA não codificantes (ncRNAs) na síndrome de Turner (ST), correlacionando essas biomoléculas com as manifestações clínicas observadas nos pacientes afetados.

Fontes de dados: Foram realizadas pesquisas nas bases de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), Biblioteca Científica Eletrônica Online (SciELO) e ScienceDirect, abrangendo artigos originais em inglês publicados de 2014 a 2023. Os descritores utilizados foram: "lncRNAs e síndrome de Turner", "miRNAs e síndrome de Turner" e "circRNAs e síndrome de Turner". Os estudos incluídos abordaram o papel dos ncRNA nas características clínicas dos pacientes com ST. Os critérios de exclusão compreenderam textos de resumos, relatórios, resenhas e monografias.

Síntese dos dados: Identificamos 147 estudos, dos quais sete foram incluídos no estudo. Na análise dos microRNAs, o miR-486-5p e o miR-320a se destacaram, estando associados ao desenvolvimento ovariano; o miR-126-3p e o miR-126-5p foram relacionados a uma maior rigidez aórtica. Com relação aos RNAs, a regulação negativa do XIST indicou disfunções na inativação do cromossomo X. Quanto aos circRNA, circPPP2R3B, circCSF2RA e circPCTN foram associados a funções imunológicas, enquanto circ_0090421, circ_0090392 e circ_0089945 foram vinculados ao desenvolvimento cardíaco.

Conclusões: Os dados desses estudos demonstram que essas biomoléculas desempenham papéis cruciais em processos relacionados a características específicas observadas em pacientes com ST. Além de serem sugeridas como biomarcadores potenciais, as quais podem ser úteis na prática clínica.

Palavras-chave: Biomarcadores; Síndromes genéticas; Cariótipo; RNAs não codificantes.

Coautoria em artigo publicado
Revista: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention

DOI: 10.31557/APJCP.2025.26.3.735
 SNHG in Cervical Cancer

REVIEW

Editorial Process: Submission: 02/23/2024 Acceptance: 03/15/2025

Role of SNHG in Adverse Prognostic Factors in Cervical Cancer: A Systematic Review

Eleilde Almeida Araujo¹, Fernanda Jeniffer Lindoso Lima¹, Maria do Socorro de Sousa Cartagenes², Gyl Eanes Barros Silva^{1,3,4}, Jéssica Manoelli Costa da Silva⁵, André Salim Khayat⁶, Fabiano Cordeiro Moreira⁵, Ana Gabriela Caldas Oliveira⁶, Ana Gabrielly de Melo Matos^{1,4}, Jaqueline Diniz Pinho^{4,5,7,8*}, Marcelo Souza de Andrade¹

Abstract

Objective: This study aims to summarize the main findings in the literature regarding the family of long non-coding RNAs (lncRNAs), specifically SNHGs, in cervical cancer. **Methods:** The study was conducted following the PRISMA protocol, using the PICOS framework for the search strategy. The research sources included PubMed, ScienceDirect, Lilacs, and Medline. Inclusion and exclusion criteria were applied, and data from each article were extracted, including: clinicopathological characteristics, biological function of SNHGs, clinical indicators, and diagnostic and prognostic markers. **Results:** Out of a total of 3,803 studies, 12 were selected, encompassing 8 SNHGs (GAS5, SNHG5, SNHG7, SNHG12, SNHG14, SNHG16, SNHG17, and SNHG20) associated with cervical cancer. All, except for GAS5, showed increased expression. In the literature review, SNHG expression was linked to adverse prognostic factors in cervical cancer, such as proliferation, migration, invasion, lymph node metastasis, and apoptosis. **Conclusion:** Although further studies are needed, these data highlight the significant role of SNHGs in tumor biology and the promising potential of this class of transcripts as tools in the clinical management of cervical cancer.

Keywords: Cervical cancer- lymph node metastasis- long non-coding RNA- prognosis.

Asian Pac J Cancer Prev 26 (3), 735-741

Introduction

Cervical cancer (CC) is the fourth most common cancer among women globally [1]. In Brazil, it ranks as the third most prevalent cancer in women and, in some regions, remains one of the most frequently diagnosed cancers [2,3]. The occurrence of metastases is significantly associated with reduced survival rates in CC patients. However, the precise mechanisms underlying metastasis development are not yet fully understood. A comprehensive understanding of these carcinogenic pathways is essential to improving survival outcomes [4, 5].

One potential element involved in these processes is the family of long non-coding RNAs (lncRNAs), which have emerged as potential biomarkers for more effective prognosis and treatment strategies [6–8]. lncRNAs are

endogenous, single-stranded RNA molecules longer than 200 nucleotides that do not encode proteins. Instead, they are involved in various biological processes at transcriptional and post-transcriptional levels. Additionally, lncRNAs can interact with other regulatory molecules, such as proteins and microRNAs, functioning as molecular sponges that influence the expression of target genes [9, 10].

Some lncRNAs can host other non-coding RNAs within their sequences, including small nucleolar RNAs (snoRNAs), which are relatively small, ranging from 70 to 140 nucleotides in length [11]. Small Nucleolar RNA Host Genes (SNHGs) are a subgroup of lncRNAs that contain both introns and exons in their sequences and produce snoRNAs through alternative splicing. The SNHG family currently comprises 22 members, from

¹Postgraduate Program in Adult Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil. ²Department of Physiological Sciences, Center for Biological and Health Sciences, Postgraduate Program in Adult Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil. ³Laboratory of Immunofluorescence and Electron Microscopy, University Hospital of the Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil. ⁴Molecular Pathology Study Group, University Hospital of the Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil. ⁵Oncology Research Center, Federal University of Pará, Belém, Pará, Brazil. ⁶Department of Medicine, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil. ⁷State University of Maranhão (UEMA), Zé Doca, Maranhão, Brazil. ⁸Postgraduate Program in Family Health, State University of Maranhão, Caxias, Maranhão, Brazil. *For Correspondence: marcelo.andrade@ufma.br

Coautoria em Artigo publicado
Revista: *Brazilian Journal of Health Review*



Brazilian Journal of Health Review | 12422
ISSN: 2595-6825

Conhecimento e percepção de alunos sobre a infecção por HIV/AIDS em uma escola indígena

Knowledge and perception of students about HIV/AIDS infection in an indigenous school

DOI:10.34119/bjhr.v6n3-314

Recebimento dos originais: 02/05/2023

Aceitação para publicação: 07/06/2023

Eldevan da Silva Barbosa

Graduando em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Estadual do Maranhão - Campus Zé Doca

Endereço: Rua Rio Branco, S/N, Centro, Zé Doca - MA, CEP: 65365-000

E-mail: eldevansb@gmail.com

Rodrigo Araújo Azevedo

Graduando em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Estadual do Maranhão - Campus Zé Doca

Endereço: Rua Rio Branco, S/N, Centro, Zé Doca - MA, CEP: 65365-000

E-mail: ro84532377@gmail.com

Ana Gabrielly de Melo Matos

Graduanda em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Estadual do Maranhão - Campus Bacabal

Endereço: R. Teixeira de Freitas, 2492, 2706, Bacabal - MA, CEP: 65700-000

E-mail: gabrieellyana3@gmail.com

Eurilene da Luz Silva Sousa

Graduanda em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Estadual do Maranhão - Campus Zé Doca

Endereço: Rua Rio Branco, S/N, Centro, Zé Doca - MA, CEP: 65365-000

E-mail: eurileneuri5@gmail.com

Júlio César Carvalho de Oliveira

Graduando em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Estadual do Maranhão - Campus Zé Doca

Endereço: Rua Rio Branco, S/N, Centro, Zé Doca - MA, CEP: 65365-000

E-mail: juliocarvalhooliveira34@gmail.com

Marcos Vinícios Alves de Sá

Graduando em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Estadual do Maranhão - Campus Caxias

Endereço: Morro do Alecrim, S/N, Caxias - MA, CEP: 65600-000

E-mail: mvasmarcos04@gmail.com

Coautoria em Artigo publicado
Revista: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention

DOI: 10.31557/APJCP.2024.25.8.2585
 Small Nucleolar RNAs in Solid Tumors

REVIEW

Editorial Process: Submission: 09/30/2023 Acceptance: 08/18/2024

Small Nucleolar RNAs in Solid Tumors: A Brief Review of the Literature on These Potential Biomarkers

Jaqueline Diniz Pinho^{1,2*}, Gyl Eanes Barros Silva^{3,4}, Wanderley da Costa Silva², Ana Gabrielly de Melo Matos⁴, Larissa Rodrigues de Sousa⁴, Eldevan da Silva Barbosa¹, Marcelli Geisse de Oliveira Prata da Silva², Susanne Suelly Santos da Fonseca², Antonio Augusto Lima Teixeira Júnior², Amanda Marques de Sousa², Carolina Rosal Teixeira de Souza⁶, André Salim Khayat^{2,6}

Abstract

Objective: The objective of this study was to conduct an integrative review, addressing the key findings, biological functions, and clinical significance of these biomolecules in solid tumors. **Methods:** This document analyzes the main data on the involvement of snoRNAs in solid tumors. For this, Pubmed and Science direct were used, with keywords. Additionally, a search for the host gene was conducted using the snoDB tool, and its chromosomal location was identified using the Hugo Gene Nomenclature Committee (HGNC). **Results:** According to research conducted in the literature, the majority of snoRNAs were found to be overexpressed and described as regulators of processes such as invasion, cellular proliferation, apoptosis, and migration. They are associated with clinical prognostic factors such as metastasis and worse survival. **Conclusion:** Therefore, it is essential to expand the investigation of snoRNAs in oncology across different types of tumors. The utilization of these biomolecules may pave the way for innovative clinical applications, such as their use in the early detection of neoplasms in non-invasive samples and as therapeutic targets. Broadening research on snoRNAs across various tumor types is crucial.

Keywords: Biological function- biomarker- cancer- clinical significance- snoRNAs

Asian Pac J Cancer Prev 25 (8), 2585-2591

Introduction

Solid tumors are considered one of the leading causes of cancer-related deaths, due to their rapid tumor growth and local or distant metastasis. They pose critical challenges due to physiological characteristics and limitations in treatment options [1, 2]. Among the markers that have been extensively studied in these types of tumors are non coding RNAs (ncRNAs). There are several families of ncRNAs in mammals, some of which are: microRNAs (miRNAs), small interfering RNAs (siRNAs), piwi-interacting RNAs (piRNAs), transfer RNAs (tRNAs) and small nucleolar RNAs (snoRNAs) [3].

snoRNAs have an average size of 60-70 nucleotides (nt) and are widely distributed in the nucleolus of eukaryotic cells [4]. snoRNAs do not have a poly-A tail and are 5'-capped. While this modification is typical for their nuclear localization, it does not necessarily mean they are not exported from the nucleus. They can

be divided into two subtypes, according to the motif present in the molecule: H/ACA (SNORA) and C/D box (SNORD). A third group is the SCARNA, discovered in 2002, which has presents both C/D and H/ACA domains and accumulates in Cajal bodies [5]. In vertebrates, most snoRNAs are encoded in intronic regions of coding genes or long non-coding RNAs (lncRNAs), and a small group of snoRNAs originate from intergenic regions [6].

Since their discovery, the functional role of snoRNAs under normal and pathological conditions has been investigated. SnoRNA expression can be modified by a variety of genetic alterations changes such as: a) overexpression; b) translocation; c) mutations; and d) copy number variations [7]. Epigenetic mechanisms can also alter gene expression such as: a) DNA methylation; and b) histone modification [7, 8]. Historically, the first snoRNA-associated human disease described is Prader-Willi syndrome (PWS), a rare genetic disorder characterized by hypotonia and hyperphagia [9, 10]. Currently, snoRNAs

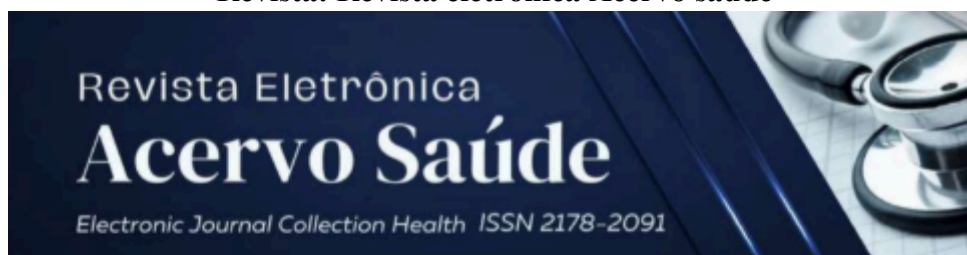
¹State University of Maranhão, Zé Doca, MA, Brazil. ²Oncology Research Center, Federal University of Pará, Belém, Pará, Brazil.

³Laboratory of Immunofluorescence and Electron Microscopy, University Hospital of the Federal University of Maranhão, Brazil.

⁴Postgraduate Program in Adult Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil. ⁵Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil. ⁶Federal University of Pará, Institute of Biological Sciences, Belém-PA, Brazil.

*For Correspondence: jackdypinho@gmail.com

Coautoria em Artigo publicado
Revista: Revista eletrônica Acervo saúde



XIST as a modulator of chemotherapy resistance in cancers

XIST como modulador da resistência à quimioterapia em cânceres

XIST como modulador de la resistencia a la quimioterapia en cánceres

Eldevan da Silva Barbosa¹, Larissa Rodrigues de Sousa², Antonia Claudia da Conceição Palmeira¹, Ana Gabrielly de Melo Matos², Ramon da Silva de Oliveira³, Rakel Gomes Mendonça¹, Matheus Silva Alves⁵, Susanne Suelly Santos da Fonseca³, Eliel Barbosa Teixeira^{3,4}, Jaqueline Diniz Pinho^{1,3}.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to summarize the main evidence highlighting XIST as a modulator of chemotherapy resistance in different tumor types. **Methods:** A literature review was conducted, selecting studies that correlate XIST with resistance to antineoplastic drugs. Bioinformatics tools, including NcPathName to identify target genes and the CIVIC platform to associate these genes with chemoresistance, were used to investigate the role of XIST in different types of cancer. **Results:** XIST regulates genes associated with chemoresistance, such as PTEN, CDKN1A, CFLAR, MDM2, and ZEB1, which are involved in essential chemoresistance pathways. The interaction between XIST and these genes suggests specific molecular mechanisms behind resistance to agents like 5-fluorouracil in colorectal cancer. The literature suggests that XIST knockdown may be a promising strategy to overcome chemotherapy resistance. **Final considerations:** This study highlights the importance of exploring lncRNAs like XIST to better understand the mechanisms of chemotherapy resistance and develop more effective therapeutic approaches.

Keywords: Combined therapy, Biomarkers, Bioinformatics.

RESUMO

Objetivo: O presente estudo buscou sumarizar as principais evidências que destacam o XIST como modulador da resistência à quimioterapia em diferentes tipos tumorais. **Métodos:** Para tanto, foi realizado levantamento bibliográfico, selecionando estudos que correlacionam XIST com a resistência a drogas antineoplásicas. Utilizou-se ferramentas bioinformáticas, incluindo NcPathName para identificar genes alvo e a plataforma CIVIC para associar esses genes com a quimiorresistência, o papel de XIST foi investigado em diferentes tipos de câncer. **Resultados:** XIST regula genes associados à resistência quimioterápica, como PTEN, CDKN1A, CFLAR, MDM2 e ZEB1, envolvidos em vias essenciais de quimiorresistência. A interação entre XIST e esses genes sugere mecanismos moleculares específicos por trás da resistência a agentes como o 5-fluorouracil, no câncer colorretal. A literatura sugere que o knockdown de XIST pode ser uma estratégia promissora para superar a resistência à quimioterapia. **Considerações finais:** Este estudo evidencia a importância de explorar lncRNAs como XIST para entender melhor os mecanismos de resistência à quimioterapia e desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: Terapia combinada, Biomarcadores, Bioinformática.

RESUMEN

Objetivo: El presente estudio buscó resumir las principales evidencias que destacan a XIST como modulador de la resistencia a la quimioterapia en diferentes tipos tumorales. **Métodos:** Para ello, se realizó una revisión

¹ Maranhão State University (UEMA), Zé Doca – MA.

² Graduate Program in Adult Health (PPGSAD/UFMA), São Luís – MA.

³ Oncology Research Center, Federal University of Pará (NPO/UFPA), Belém - PA.

⁴ Federal University of Amapá (UNIFAP), Macapá – AP.

⁵ State University of the Tocantina Region of Maranhão, Imperatriz – MA.

SUBMETIDO EM: 7/2024

ACEITO EM: 7/2024

PUBLICADO EM: 12/2024

Coautoria em Artigo publicado
Revista: Revista eletrônica Acervo saúde



**Assisted pregnant patients' knowledge about syphilis and other STIs at
Basic Health Units in the city of Zé Doca, State of Maranhão**

Conhecimentos de gestantes sobre a sífilis e outras IST atendidas em Unidades Básicas de Saúde do município de Zé Doca, Estado do Maranhão

Conocimientos de gestantes sobre sífilis y otras ITS atendidas en
Unidades Básicas de Salud del municipio de Zé Doca, Estado de Maranhão

Alania Frank Mendonça¹, Ana Carla Silva Jansen¹, Francisca de Brito Souza Araújo¹, Ana Gabrielly de Melo Matos², Thairo Felipe Freitas Oliveira³, Giovanna Rotondo de Araújo⁴, Igor da Cruz Pinheiro¹, Jackson Ronie Sá-Silva⁵, Juliana Maria Trindade Bezerra^{4,6}, Jaqueline Diniz Pinho¹.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the knowledge of pregnant women assisted in Unidades Básicas de Saúde (UBS) of a city in the state of Maranhão about syphilis and other Sexually Transmitted Infections (STI). **Methods:** This is a descriptive study with a quantitative approach. The sample was composed of pregnant patients who sought care in the UBS of the municipality. A semi-structured questionnaire was applied on the participants' sociodemographic information and general knowledge of the interviewees about STIs/syphilis. **Results:** Of the 25 pregnant patients interviewed, 84% were 18 years of age or older, 52% had attended high school, 64% reported having an income of less than one minimum wage, 48% knew at least one STI; 48% did not inform about the etiologic agent of syphilis; 40% said that the human organs affected by syphilis correspond to the genitalia; 28% said that the test to diagnose syphilis are the blood screening tests; 72% could not answer what is congenital syphilis; and 60% of pregnant women could not inform about the transmission of congenital syphilis. **Conclusion:** The findings indicated that the investigated pregnant patients demonstrated erroneous knowledge about STD/syphilis.

Keywords: Health education, Pregnant women, Syphilis, Sexually transmitted infections.

¹ Universidade Estadual do Maranhão, Zé Doca - MA.

² Universidade Estadual do Maranhão, Bacabal - MA.

³ Centro Universitário Católica de Quixadá, Quixadá - CE.

⁴ Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Parasitologia, Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Belo Horizonte - MG.

⁵ Universidade Estadual do Maranhão, São Luís - MA.

⁶ Universidade Estadual do Maranhão, Lago da Pedra - MA.

SUBMETIDO EM: 6/2023

| ACEITO EM: 6/2023

| PUBLICADO EM: 9/2023

RESUMO PUBLICADO EM ANAIS



ANÁLISE DO CONHECIMENTO DE ALUNOS DA REDE DE EDUCAÇÃO BÁSICA QUANTO À DOENÇA DE CHAGAS NO MUNICÍPIO DE ZÉ DOCA, ESTADO DO MARANHÃO

Deborah Thayanne Lima de Almeida ¹; Alania Frank Mendonça ²; Ana Carla Silva Jansen ¹; Igor da Cruz Pinheiro ¹; João Darlon Alves do Anjo ³; Bruno Ferreira Sousa ¹; Ana Gabrielly de Matos Melo ⁴; Francisco das Chagas da Silva Evangelista ¹; Juliana Maria Trindade Bezerra ^{2,5}; Jaqueline Diniz Pinho ¹

1. Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Zé Doca; 2. Programa de Pós-graduação em Ciência Animal – PPGCA, Universidade Estadual do Maranhão, UEMA; 3. Instituto Federal do Maranhão – IFMA; 4. Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto – PPGSAD, Universidade Federal do Maranhão, UFMA; 5. Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Lago da Pedra.

INTRODUÇÃO: As doenças parasitárias são um grande problema de saúde pública no Brasil, acometendo milhares de pessoas anualmente, dentre elas destaca-se a Doença de Chagas (DC). Esta parasitose trata-se de uma zoonose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS) como uma doença tropical negligenciada. **OBJETIVO:** Diante desse contexto, o objetivo desta pesquisa foi realizar ações educativas sobre a DC e posteriormente analisar o conhecimento dos alunos da Educação Básica de escolas do município de Zé Doca, estado do Maranhão. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo transversal descritivo, de caráter exploratório, com abordagem quantitativa, sendo realizada no Instituto Estadual de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão (IEMA) e no Centro de Ensino Professor Francisco de Assis Amorim, ambos localizados no município de Zé Doca, e tendo aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa, CAAE nº 66833222.9.0000.5554, da Universidade Estadual do Maranhão. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Inicialmente foram realizadas a divulgação das formas profiláticas, transmissão, diagnóstico e tratamento da DC por meio de materiais didáticos educativos compartilhados nas mídias sociais e realização de palestras presenciais para os alunos. Em seguida, foi aplicado um questionário para identificar os conhecimentos adquiridos após a realização das atividades educativas. Foram entrevistados 114 estudantes, com idade média de 16,2 anos, predominantemente mulheres (63,1%), sendo a maioria do 1º ano do Ensino Médio (52,6%). Cerca de 64,9% se autodeclararam pardos; 36,8% relataram renda familiar abaixo de um salário mínimo; 51,7% conviviam com 4 a 6 pessoas, enquanto 64% possuíam casas com 5 ou mais cômodos, principalmente de alvenaria (94,7%). A maioria (78,9%) não trabalhavam e dedicavam-se exclusivamente aos estudos; 64,9% dos alunos afirmaram consumir água filtrada. Antes das atividades educativas 64,9% dos participantes afirmaram não ter conhecimentos prévios sobre a DC. Todos os entrevistados negaram ter sido diagnosticados com a doença ou conhecerem alguém com diagnóstico; 45,6% citou que o diagnóstico da DC seria por meio de consultas médicas; 78% identificou o parasito protozoário como o agente causador da DC e 85,8% identificou o barbeiro como o principal vetor de transmissão; 86,8% citaram como medidas preventivas para a DC, o uso de repelentes, mosquiteiros e a eliminação de colônias de barbeiros em casa. Cerca de 91,2% ainda não haviam participado de atividades educativas relacionadas a DC anteriormente, exceto aqueles que haviam participado de alguma na escola. Os alunos mencionaram que gostaram principalmente da clareza das informações, do aprendizado de novos conhecimentos e da relevância do tema, e que pretendem adotar medidas preventivas, como a higiene dos alimentos e o uso de repelentes. **CONCLUSÃO:** Notou-se que a maioria dos participantes do estudo não tinha conhecimento prévio sobre a DC. No entanto, após as campanhas educativas, a maioria dos estudantes demonstraram compreensão das informações divulgadas, adquirindo entendimento sobre os aspectos básicos dessa parasitose. Portanto, compreende-se que as atividades de educação em saúde são ferramentas primordiais para divulgar informações sobre a DC à comunidade escolar, podendo contribuir diretamente na prevenção e na interrupção da transmissão dessa patologia.

Palavras-chave: Doenças parasitológicas; Saúde; Profilaxia.

RESUMO PUBLICADO EM ANAIS



PARTICIPAÇÃO DOS RNAs NÃO CODIFICANTES NA SÍNDROME DE TURNER:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Nathaniel Batista Silva ¹; Júlio César Carvalho de Oliveira ¹; Eldevan da Silva Barbosa ¹;
Thais da Conceição Silva ¹; Ana Gabrielly de Melo Matos ²; Jaqueline Diniz Pinho ¹

1. Universidade Estadual do Maranhão - UEMA / Campus Zé Doca; 2.
Universidade Federal do Maranhão - UFMA / Programa de Pós-
Graduação em Saúde do Adulto

INTRODUÇÃO: A ST é uma condição que afeta exclusivamente o sexo biológico feminino, caracterizada pela perda total ou parcial de um cromossomo X como sua principal peculiaridade. Essas pacientes podem apresentar várias características fenotípicas congênitas e adquiridas, além de uma incidência aumentada de doenças autoimunes. A origem de comorbidades específicas associadas à ST podem ser influenciadas por uma complexa interação entre genes e fatores de transcrição epigenéticos que afetam a expressão gênica em todo o genoma. Entre os marcadores epigenéticos, os RNAs não codificantes (ncRNAs) tem sido considerados emergentes na pesquisa em vários tipos de síndromes. **OBJETIVOS:** O presente trabalho teve por objetivo resumir os principais achados sobre os RNAs não codificantes na Síndrome de Turner, correlacionando essas biomoléculas com as manifestações clínicas observadas em pacientes afetados. **METODOLOGIA:** Esta revisão sistemática da literatura foi conduzida seguindo as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). O estudo foi devidamente registrado no PROSPERO (Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas) sob o número de registro CRD42024498831. A revisão foi realizada consultando bancos de dados como a Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (PubMed), ScienceDirect, Scopus e Scielo. Para a busca e seleção dos artigos, foram utilizados os descritores "lncRNAs and Turner Syndrome", "miRNAs and Turner Syndrome" e "circRNAs and Turner Syndrome". Incluímos exclusivamente artigos originais escritos em inglês e publicados entre 2014 e 2023, focando em pacientes diagnosticados com Síndrome de Turner (ST). As seguintes informações foram tabuladas: características clínicas dos pacientes associadas aos ncRNAs, tipos de ncRNAs, cariótipo dos pacientes com ST, expressão de ncRNAs e tipo de amostra. Os critérios de exclusão incluíram textos em resumos, relatórios, revisões e monografias. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Durante a pesquisa, um total de 147 estudos foram identificados. Dentre estes, 133 foram excluídos após uma avaliação inicial de seus títulos e resumos. Consequentemente, 14 estudos foram selecionados para uma análise mais aprofundada. Destes, sete artigos atenderam aos critérios de inclusão específicos da pesquisa. Na análise dos microRNAs, miR-486-5p e miR-320a se destacaram por apresentarem associação com o desenvolvimento ovariano. Os microRNAs miR-126-3p e miR-126-5p, por sua vez, demonstraram correlações com a sensibilidade e especificidade. No que tange aos lncRNAs, a regulação negativa de XIST indicou disfunções na inativação do cromossomo X. Quanto aos circRNAs, circPPP2R3B, circCSF2RA e circPCTN apresentaram associação com funções imunológicas, enquanto circ_0090421, circ_0090392 e circ_0089945 demonstraram relação com o desenvolvimento cardíaco. **CONCLUSÃO:** As informações desses estudos indicam que essas biomoléculas auxiliam em funções essenciais nos processos ligados a características específicas observadas em pacientes com ST. Além de seu potencial como biomarcadores, essas moléculas podem ser úteis na prática clínica, possibilitando diagnósticos mais precoces e eficientes de anomalias relacionadas à monossomia do cromossomo X, permitindo intervenções e terapias mais oportunas.

Palavras-chave: Biomarcadores; Síndromes genéticas; Cariótipo; RNAs não codificantes.

RESUMO PUBLICADO EM ANAIS



IMPACTOS DE AÇÕES EDUCATIVAS DA SENSIBILIZAÇÃO SOBRE A ESQUISTOSSOMOSE EM UMA COMUNIDADE ESCOLAR DO ESTADO DO MARANHÃO

Alania Frank Mendonça¹, Ana Carla Silva Jansen², Igor da Cruz Pinheiro³, Deborah Thyanne Lima de Almeida⁴, João Darlon Alves do Ano⁵, Ana Gabriely de Melo Matos⁶, Larissa Rodrigues de Sousa⁷, Juliana Maria Trindade Bezerra⁸, Jaqueline Diniz Pinho⁹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA), Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: frankalania2@gmail.com; ²Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA), Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: jansenacsb96@gmail.com; ³Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Campus Zé Doca, Zé Doca, Maranhão, Brasil. E-mail: igocruz13012002@gmail.com; ⁴Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Campus Zé Doca, Zé Doca, Maranhão, Brasil. E-mail: deborahalmeida906@gmail.com; ⁵Programa de Pós-Graduação em Engenharia Médica (PPGMEC), Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão (IFMA), São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: joaodaron12317@gmail.com; ⁶Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAAD) Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: ana.gmm@discente.ufma.br; ⁷Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAAD) Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: larissa.rodrigues1@discente.ufma.br; ⁸Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA), Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), São Luís, Maranhão, Brasil. Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Campus Lago da Pedra, Lago da Pedra, Maranhão, Brasil. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. E-mail: julianabezerrauema@gmail.com; ⁹Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA), Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), São Luís, Maranhão, Brasil. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família (PROFSAUDE), Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Caxias, Maranhão, Brasil. E-mail: jackdpinho@gmail.com

Eixo temático: Saúde Pública

Introdução: A esquistossomose mansônica é uma antropozoonose causada pelo platelminto *Schistosoma mansoni* e configura-se como um sério problema de saúde pública no Brasil, afetando principalmente a população menos favorecida economicamente. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi realizar ações educativas sobre a esquistossomose com alunos da educação básica de uma escola do município de Zé Doca, Maranhão, e posteriormente analisar o conhecimento deles. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal descritivo, de caráter exploratório, com abordagem quantitativa. Participaram desta pesquisa estudantes matriculados regularmente no Centro de Ensino Professor Francisco de Assis Amorim que concordaram em participar das atividades propostas. Inicialmente, foram realizadas atividades de educação em saúde, como palestras, distribuição de cartilhas educativas, e veiculação de podcast e post educativos sobre a esquistossomose e, posteriormente, aplicou-se um questionário para avaliar o conhecimento dos alunos sobre aspectos básico da doença. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual do Maranhão, CAAE nº 66833222.9.0000.5554. **Resultados:** Foram entrevistados 96 estudantes com idade média de 16,5 anos, sendo 62,5% do sexo feminino; 37,5% cursaram o 2º ano do ensino médio; 62,5% se identificaram como pardos; e 45,8% não souberam informar sua renda familiar. Metade dos entrevistados residia com 4 a 6 pessoas, 60,4% moravam em casas com 5 ou mais cômodos e 72,9% responderam que suas residências eram construídas com tijolos e revestidos com reboco. Entre eles, 73,9% consomem água filtrada, 77,0% afirmaram ausência de caramujos próximos às residências e 63,4% desconheciam a esquistossomose antes das atividades educativas. Além disso, 70,8% indicaram corretamente a forma de diagnóstico, 56,2% identificaram o agente causador, 69,7% reconheceram a principal forma de transmissão, 83,3% mencionaram evitar contato com águas contaminadas como medida eficaz, e 76,0% nunca participou de campanha educativa sobre o tema anterior. Os alunos destacaram o aprendizado de novas informações (42,7%), a facilidade de compreensão (32,2%) e a importância do assunto abordado (25,0%) como pontos positivos. Após a ação educativa, os estudantes mencionaram que implementariam em seu cotidiano medidas preventivas, como evitar andar descalço, o contato com caramujos e banhos em locais de risco, para prevenir a esquistossomose. **Conclusão:** Os dados indicaram que a maioria dos participantes compreenderam as informações repassadas durante as ações educativas, sugerindo que essas ferramentas são alternativas promissoras para promover o conhecimento dos estudantes sobre a doença.

Palavras-chave: Doenças Tropicais; Comunidade Escolar; Educação em Saúde.

Mendonça AF, Jansen ACS, Pinheiro IC, Almeida DTL, Ano JDA, Matos AGM, et al. Impactos de ações educativas da sensibilização sobre a esquistossomose em uma comunidade escolar do Estado do Maranhão. In: Anais do I Simpósio de HPV e Oncologia: aspectos moleculares e inovações no tratamento. Zé Doca: Universidade Estadual do Maranhão - UEMA. 2025; 10.

RESUMO PUBLICADOS EM ANAIS



XIST/PTEN/ULK1: UM NOVO COMPLEXO QUE MODULA A QUIMIORRESISTÊNCIA - UMA ANÁLISE *IN SILICO*

Eldevan da Silva Barbosa¹, Larissa Rodrigues de Sousa², Ana Gabrielly de Melo Matos³, Ramon da Silva de Oliveira⁴, Rakeel Gomes Mendonça⁵, Jaqueline Diniz Pinho⁶

¹Universidade Estadual do Maranhão (UEMA - Campus Zé Doca), Zé Doca-MA. E-mail: eldevansb02@gmail.com; ²Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSA/UFMA), São Luís-MA. E-mail: larissauema12@gmail.com; ³Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSA/UFMA), São Luís-MA. E-mail: gabriellyana3@gmail.com; ⁴Núcleo de Pesquisa Oncologia da Universidade Federal do Pará (NPO/UFPA), Belém-PA. E-mail: ramonoliveira4@gmail.com; ⁵Universidade Estadual do Maranhão (UEMA - Campus Zé Doca), Zé Doca-MA. E-mail: rakeelgomes.n@gmail.com; ⁶Universidade Estadual do Maranhão (UEMA - Campus Zé Doca), Zé Doca-MA. E-mail: jackdipinho@gmail.com

Eixo temático: Bioinformática

O câncer é uma das principais causas de mortalidade no mundo, e a resistência à quimioterapia emerge como um obstáculo significativo no tratamento de neoplasias malignas, limitando a eficácia das terapias existentes. Entre os mecanismos que contribuem para este fenômeno, os RNAs longos não codificantes (lncRNAs) desempenham papéis relevantes na regulação da expressão gênica e na modulação da resistência a drogas antineoplásicas. O lncRNA XIST, em particular, tem sido associado à resistência quimioterápica em alguns tipos de câncer, regulando genes-chave e vias moleculares relacionadas à sobrevivência, proliferação e morte celular. Este trabalho teve como objetivo identificar os genes alvos desse lncRNA, além de verificar sua associação com a quimiorresistência. Utilizou-se softwares de bioinformática, incluindo o NcPathName para identificar genes alvo e vias de sinalização, e o CIVIC para verificar a associação com a quimiorresistência. Na investigação dos genes alvos, foram analisados 1693 genes, dos quais apenas 12 (PTEN, NQO1, CDKN1A, ALCAM, ERBB4, IGF1R, CFLAR, MDM2, EPHB4, CXCR4, FGF2 e ZEB1) foram selecionados devido à sua associação com a resistência a drogas antineoplásicas. Adicionalmente, foram identificadas 83 vias, dentre as quais selecionamos cinco (autofagia, resistência a drogas de platina, ciclo celular, apoptose e ferroptose) que desempenham um papel no processo de quimiorresistência. Dentre os genes selecionados, destacam-se PTEN, CDKN1A, CFLAR, MDM2 e ZEB1, que estão envolvidos em vias essenciais de quimiorresistência. A interação entre XIST e esses genes sugere mecanismos moleculares específicos por trás da resistência a drogas como o 5-fluorouracil no câncer colorretal. Descrevemos ainda um novo complexo XIST/PTEN/ULK1 que influencia o processo de quimiorresistência. A superexpressão de XIST regula negativamente o supressor tumoral PTEN, desencadeando uma cascata de ativação na via de sinalização PI3K/AKT/mTOR. Consequentemente, a via de autofagia é reprimida, visto que mTOR é um regulador que inibe a autofagia por meio da supressão de proteínas reguladoras-chave dessa via, como a ULK1. Portanto, quando essas moléculas estão desreguladas, as células podem adquirir resistência a drogas antineoplásicas. O knockdown de XIST por meio de siRNAs pode ser uma estratégia promissora para superar a resistência à quimioterapia. Este estudo evidencia a importância de explorar lncRNAs como XIST para entender melhor os mecanismos de resistência à quimioterapia e desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: Bioinformática; Oncologia; Vias de Sinalização.

Barbosa ES, Sousa LR, Matos AGM, Oliveira ES, Mendonça RG, Pinho JD. XIST/PTEN/ULK1: um novo complexo que modula a quimiorresistência - uma análise *in silico*. In: Anais do I Simpósio de HPV e Oncologia: aspectos moleculares e inovações no tratamento. Zé Doca: Universidade Estadual do Maranhão - UEMA. 2025; 28.

28

COAUTORIA EM CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO

CAPÍTULO 6

CASOS COM SUSPEITA DE SÍNDROME DO X FRÁGIL
NO BRASIL: LEVANTAMENTO DE DADOS NO SINASC
DURANTE OS ANOS DE 2002 A 2022 E BUSCA NA
LITERATURA <https://doi.org/10.22533/at.ed.890142507056>

Data de submissão: 19/05/2025

Data de aceite: 26/05/2025

Vitor Manuel Pinto CostaUniversidade Estadual do Maranhão Zé
Doca - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/3222476101642561>**Ana Gabrielly de Melo Matos**Universidade Federal do Maranhão São
Luís - Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/1409134844631350>**Bruno Ferreira Sousa**Universidade Estadual do Maranhão Zé
Doca – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/9908527546062294>**Rakel Gomes Mendonça**Universidade Estadual do Maranhão Zé
Doca – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/3860583658572037>**Emanoel da Luz Silva Sousa**Universidade Estadual do Maranhão Zé
Doca – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/4565170398249432>**Maiza de Souza Palmeira**Universidade Estadual do Maranhão Zé
Doca – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/8887251842273290>**Sara Michele Oliveira e Oliveira**Universidade Estadual do Maranhão Zé
Doca – Maranhão
<https://lattes.cnpq.br/9164554102205981>**Eldevan da Silva Barbosa**Universidade Federal do Maranhão
São Luís – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/8385390184626184>**Igor da Cruz Pinheiro**Universidade Federal do Maranhão
São Luís – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/4490404465182283>**Larissa Rodrigues de Sousa**Universidade Federal do Maranhão
São Luís – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/5592182089146389>**Jaqueline Diniz Pinho**Universidade Estadual do Maranhão
Zé Doca – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/669429533675714>

APRESENTAÇÃO DE TRABALHO

Evento: Oncology

Acesse <https://doity.com.br/validar-certificado> para verificar se este certificado é válido. Código de validação: BBRHBB-AP

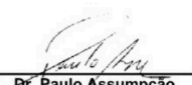


CERTIFICATE

I certify that **ANA GABRIELLY DE MELO MATOS** presented a poster **Immunohistochemical expression profile of p16 and p53 in samples from patients with vulvar cancer** at the Oncology 2025 International Symposium, held at the Centro de Eventos Benedito Nunes in Belém, Brazil, on May 24th and 25th, 2025.

Immunohistochemical expression profile of p16 and p53 in samples from patients with vulvar cancer

Authors: ANA GABRIELLY DE MELO MATOS, DENNER RODRIGO DINIZ DUARTE, PEDRO MANUEL BARROS DE SOUSA, JOÃO PEDRO CRUZ NASCIMENTO, JOÃO VICTOR CARVALHO, LETÍCIA MILENE SILVA DA SILVA, KWANG IL MARCIAGA TEÓFILO, ANTONIO AUGUSTO LIMA TEIXEIRA JÚNIOR, JAQUELINE DINIZ PINHO, GYL EANES BARROS SILVA


Dr. Paulo Assumpção
President of the Organizing Committee

COAUTORIA EM APRESENTAÇÃO DE TRABALHO

Congresso Maranhense de Urologia

1º CMU
CONGRESSO MARANHENSE DE UROLOGIA
I Jornada Maranhense de Cirurgia Robótica
I Jornada Latino-americana de Câncer de Pênis

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho científico com tema, Atualização da Incidência Mínima de Câncer de Pênis no Maranhão: estado segue como região de maior incidência global da doença, autores: Denner Rodrigo Diniz Duarte, Ana Gabrielly de Melo Matos, Kwang Il Marciaga Teófilo, Jaqueline Diniz Pinho, Antônio Augusto Lima Teixeira Júnior, Gyl Eanes Barros Silva, foi apresentado durante o **I CONGRESSO MARANHENSE DE UROLOGIA, I Jornada Maranhense de Cirurgia Robótica e I Jornada Latino-americana de Câncer de Pênis** como **TEMA LIVRE** no dia 09 de outubro de 2024.


Sérgio Moura
Presidente do Congresso


Roclides Lima
Presidente da Jornada Robótica


José Calixto
Presidente da Jornada Câncer de Pênis

Realização
JBU
JORNADA MARANHENSE DE UROLOGIA
MARANHÃO

Organização
Realiza
REALIZAÇÃO DE EVENTOS

COAUTORIA EM TRABALHO PREMIADO
Evento: III Encontro Maranhense de Biomedicina



COAUTORIA EM TRABALHO QUE RECEBEU MENÇÃO HONROSA

