



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

EMMANUEL NÓBREGA TRAVASSOS DE ARRUDA

**O ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL E A SUA RELAÇÃO COM O HPV: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Recife
2022

EMMANUEL NÓBREGA TRAVASSOS DE ARRUDA

**O ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL E A SUA RELAÇÃO COM O HPV: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: **Dr. Jacinto da Costa Silva
Neto**

Recife
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Arruda, Emmanuel Nóbrega Travassos de.

O adenocarcinoma endocervical e a sua relação com o HPV: uma revisão sistemática da literatura / Emmanuel Nóbrega Travassos de Arruda. - Recife, 2022.

39 : il., tab.

Orientador(a): Jacinto da Costa Silva Neto

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. Adenocarcinoma. 2. HPV. 3. Carcinogênese. 4. Tumorigênese. 5. Revisão Sistemática da Literatura. I. Silva Neto, Jacinto da Costa. (Orientação). II. Título.

570 CDD (22.ed.)

EMMANUEL NÓBREGA TRAVASSOS DE ARRUDA

**O ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL E A SUA RELAÇÃO COM O HPV: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como pré-
requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Dr. Jacinto da Costa Silva Neto (Orientador)
UFPE/Dep. Histologia e Embriologia

Ms. Ismael Gomes da Rocha
Hospital Barão de Lucena

Esp. Maxwellinne Gonçalves Pedra Fixe
Centro Universitário dos Guararapes

Dedico este trabalho a Anderson, que trilha o caminhar da vida ao meu lado.
À minha mãe e irmão, por nunca terem duvidado das minhas escolhas, aos meus amigos, em especial a Lidiane, Helbert e Suellen, por proporcionarem o apoio nos momentos de dúvida e companhia nos momentos de alegria.
A todas as mulheres que lutam, ou já lutaram contra o câncer.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Jacinto Costa, por ter me apresentado ao mundo da Citopatologia, pela primeira oportunidade como monitor, na disciplina de Histologia, pela segunda oportunidade, na disciplina de Exames citopatológicos, por abrir as portas do Laboratório de Pesquisas Citológicas e Moleculares (LPCM), onde pude acompanhar a rotina de um citopatologista.

Aos meus amigos de laboratório, em especial a Juliano, Júlia Jordão e Júlia Cirne, Isa, Ismael e Max, por proporcionarem a maior quantidade de risos diários que uma pessoa pode ter, além dos momentos de conversa, orientações, trocas de conhecimento e pausas para o café.

Aos meus amigos de UFPE, em especial a Breno, João Marcos, João Emanuel, Jordana, Camila, Gabriela, Paula e Bia, por terem tornado meus anos na universidade melhores.

Aos preceptores do Hospital das Clínicas, pela orientação, conhecimento e dedicação nos dias de estágio.

A todos os professores que fazem parte do curso de biomedicina, como também, aos servidores, diretos ou indiretos, que tornam possível o funcionamento do curso e dos departamentos.

À professora Janaína, pela oportunidade de participar do seu projeto de extensão, tão importante no cuidado com a saúde das crianças.

“Ninguém caminha sem aprender a caminhar,
sem aprender a fazer o caminho caminhando,
refazendo e retocando o sonho pelo qual se
pôs a caminhar.”

~ Paulo Freire

ARRUDA, Emmanuel Nóbrega Travassos de. **O Adenocarcinoma endocervical e a sua relação com o HPV**: uma revisão sistemática da literatura. 2022. 39f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

A citologia cervicovaginal prima pela busca e identificação de possíveis alterações dos tipos celulares presentes na cérvix. Há dois tipos principais de câncer de colo do útero, o mais prevalente, o carcinoma de células escamosas (CCE), e o adenocarcinoma endocervical (ADC). O mecanismo carcinogênico de subtipos de alto risco do HPV, bem como seu envolvimento no desenvolvimento do CCE cervical, encontra-se bem estabelecido, assim como, a participação de duas proteínas oncogênicas (E6 e E7), o entendimento do mecanismo de carcinogênese do ADC é fundamental para o desenvolvimento de metodologias de rastreio que sejam eficazes ao ponto de reduzir os índices de morbidade e mortalidade da doença. A pesquisa objetivou realizar o “estudo da arte” dos artigos publicados de 2002 a 2021, que abordem a carcinogênese do adenocarcinoma, redigidos em português, espanhol ou inglês. Em relação a metodologia, a partir da técnica da Revisão Sistemática de Literatura, foi realizada a busca, sistematização e análise dos respectivos artigos buscando esclarecer ou modificar o entendimento acerca do mecanismo carcinogênico do adenocarcinoma, realizando fichamentos de citação no qual serão extraídas a informação do título, nome do autor(a), título do periódico e ano de publicação. Como resultados, foi possível identificar, ao longo do tempo, como o mecanismo carcinogênico promovido pelo HPV foi sendo abordado pelos pesquisadores, bem como, aqueles artigos que tratavam sobre o modelo carcinogênico relativo ao ADC endocervical, além das interações oriundas da integração do genoma viral ao DNA da célula hospedeira.

Palavras-chave: Adenocarcinoma; HPV; Carcinogênese; Tumorigênese; Revisão Sistemática de Literatura.

ARRUDA, Emmanuel Nóbrega Travassos de. **Endocervical adenocarcinoma and its relationship with HPV**: a systematic review of the literature. 2022. 39f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

Cervicovaginal cytology excels in the search and identification of possible changes in the cell types present in the cervix. There are two main types of cervical cancer, the most prevalent, squamous cell carcinoma (SCC), and endocervical adenocarcinoma (EDC). The carcinogenic mechanism of high-risk HPV subtypes, as well as their involvement in the development of cervical SCC, is well established, as well as the participation of two oncogenic proteins (E6 and E7), the understanding of the ADC carcinogenesis mechanism it is fundamental for the development of screening methodologies that are effective to the point of reducing the morbidity and mortality rates of the disease. The research aimed to perform the “art study” of articles published from 2002 to 2021, which address the carcinogenesis of adenocarcinoma, written in Portuguese, Spanish or English. Regarding the methodology, based on the Systematic Literature Review technique, a search, systematization and analysis of the respective articles were carried out, seeking to clarify or modify the understanding about the carcinogenic mechanism of adenocarcinoma, performing citation records in which information from the title, author's name, journal title and year of publication. As a result, it was possible to identify, over time, how the carcinogenic mechanism promoted by HPV was being approached by researchers, as well as those articles that dealt with the carcinogenic model related to the endocervical ADC, in addition to the interactions arising from the integration of the viral genome to the host cell's DNA.

Key words: Adenocarcinoma; HPV; Carcinogenesis; Tumorigenesis; Systematic Literature Review.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

JEC	Junção escamocolunar
CCE	Carcinoma de células escamosas
ADC	Adenocarcinoma
HPV	Papilomavírus humano
pRb	Proteína do retinoblastoma
DNA	Ácido desoxirribonucleico
LSIL	Lesão intraepitelial de baixo grau
HSIL	Lesão intraepitelial de alto grau
INCA	Instituto Nacional do Câncer
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
VLPs	<i>Virus like particles</i>
IST	Infecção sexualmente transmissível
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 O adenocarcinoma endocervical	14
2.2 A carcinogênese promovida pelo HPV	16
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo geral	20
3.2 Objetivos específicos	20
4 METODOLOGIA	21
4.1 Delimitação da questão a ser pesquisada	21
4.2 Escolha da fonte de dados	22
4.3 Eleição das palavras-chave	22
4.4 Busca e armazenamento dos resultados	22
4.5 Seleção dos artigos pelo resumo, de acordo com critérios de inclusão e exclusão	22
4.6 Extração dos dados dos artigos selecionados	25
4.7 Avaliação dos artigos	25
4.8 Síntese e interpretação dos dados	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A citologia cervicovaginal prima pela busca e identificação de possíveis alterações dos tipos celulares presentes na cérvix, sendo estas, as células escamosas e, ainda, as células glandulares endocervicais e endometriais, bem como, a identificação de possíveis agentes etiológicos (BARROS *et al*, 2012).

O colo do útero ou cérvix pode ser identificado como uma pequena passagem entre o útero e a vagina e, apresenta dois epitélios, o escamoso estratificado não queratinizado (ectocérvice) e o colunar simples (endocérvice), unidos pela junção escamocolunar (JEC). A coleta das amostras cervicovaginais é realizada nessas duas áreas, utilizando-se a escova cervicovaginal e a espátula de Ayre, depositando, logo em seguida, o material coletado sobre a lâmina e a sua fixação com álcool absoluto ou spray fixador. A análise das lâminas provenientes da coleta tem o intuito de observar as características dos tipos celulares presentes, além disso, se observa a magnitude da resposta inflamatória, a resposta do epitélio frente ao estímulo hormonal e, o mais importante, a presença de alterações celulares que indiquem processos neoplásicos (BARROS *et al*, 2012).

Há dois tipos principais de câncer de colo do útero, o mais prevalente, o carcinoma de células escamosas (CCE) e o adenocarcinoma endocervical (ADC). O primeiro possui uma relação intrincada com o HPV, pois seu desenvolvimento necessita de infecção persistente e duradoura por subtipos de alto risco, por exemplo, o 16 e o 18, sendo responsável por 95% dos casos de câncer de colo do útero (TJALMA *et al*, 2005). Além disso, o mecanismo de infecção do HPV envolve, em particular, duas proteínas consideradas oncogênicas, E6 e E7, onde ambas, atuando sinergicamente, podem “imortalizar” a célula hospedeira, permitindo que a sua atividade mitótica ocorra ininterruptamente, se as condições forem favoráveis para tanto (HAUSEN, 2002).

A proteína E6, de maneira geral, atua impedindo a ação da p53 – gene importante no controle do ciclo celular é ativada em resposta a sinais de dano celular, que em conjunto com outros seis genes promove a produção de uma quinase dependente de ciclina que impede a inativação da pRb (proteína do retinoblastoma) pelo CDK4, fazendo com que o ciclo celular pare na fase G1, ou seja, antes de ocorrer a duplicação do DNA, permitindo sua correção, em caso de

erro (CONTE; SALLES, 2002). Enquanto que a proteína E7 atua diretamente na pRb, degradando-a e, além disso, para contornar a apoptose estimulada por sua atividade, E7 ativa diretamente as ciclinas A e E, que degradam p53, BAK e p45, ambas indutoras de apoptose (HAUSEN, 2002).

O mecanismo carcinogênico de subtipos de alto risco do HPV, bem como, seu envolvimento no desenvolvimento do CCE cervical encontra-se bem estabelecido, segundo Zhang e colaboradores, nos estadiamentos iniciais observam-se alterações de baixo grau (LSIL) que, no decorrer do tempo, podem regredir ou, persistindo a infecção, progredir para lesões de alto grau (HSIL). A compreensão da relação do HPV com o desenvolvimento de CCE cervical foi importante para a definição de uma metodologia de rastreio eficaz, capaz de identificar uma alteração no início, permitindo ao profissional médico estabelecer uma conduta terapêutica suficiente para impedir o desenvolvimento da lesão e cessar a progressão da doença (ZHANG *et al.* 2021).

Ao se pensar na citologia clínica atualmente, faz-se mister olhar para o passado, quando o médico George Nícolas Papanicolaou (1883-1962) iniciou suas pesquisas e estudou exaustivamente o ciclo menstrual, além de inúmeros esfregaços que possuíam células alteradas e cancerosas, contribuindo com o desenvolvimento da citologia clínica, não apenas no reconhecimento e diferenciação dos componentes celulares, como também, nos critérios utilizados para o diagnóstico, na criação de um método eficaz de rastreio e, mais futuramente, no papel que o Papilomavírus humano (HPV) desempenha no desenvolvimento do câncer do colo do útero (NETO, 2020).

No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer do colo do útero é o terceiro mais incidente. Contudo, quando partimos para uma análise individualizada, por região, percebe-se que a taxa de incidência sofre variações significativas, sendo mais incidente na região Norte e menos incidente na região Sudeste (BRASIL, 2021).

Entender o mecanismo de carcinogênese do ADC é fundamental para o desenvolvimento de metodologias de rastreio que sejam eficazes ao ponto de reduzir os índices de morbidade e mortalidade da doença, como ocorre em relação

ao CCE, onde, em países que possuem um programa de triagem e vacinação eficazes, conseguiram diminuir a incidência total do câncer (ZHANG *et al*, 2021).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O adenocarcinoma endocervical

Adenocarcinoma é a denominação utilizada para classificar, de maneira geral, aquelas neoplasias malignas que envolvem o epitélio glandular, além disso, ainda é possível refinar essa classificação adicionando informações referentes a topografia do tumor, como é o caso do ADC, onde é possível extrair a informação de que se trata de uma neoplasia de origem glandular e está localizada na endocérvice (BRASIL, 2011).

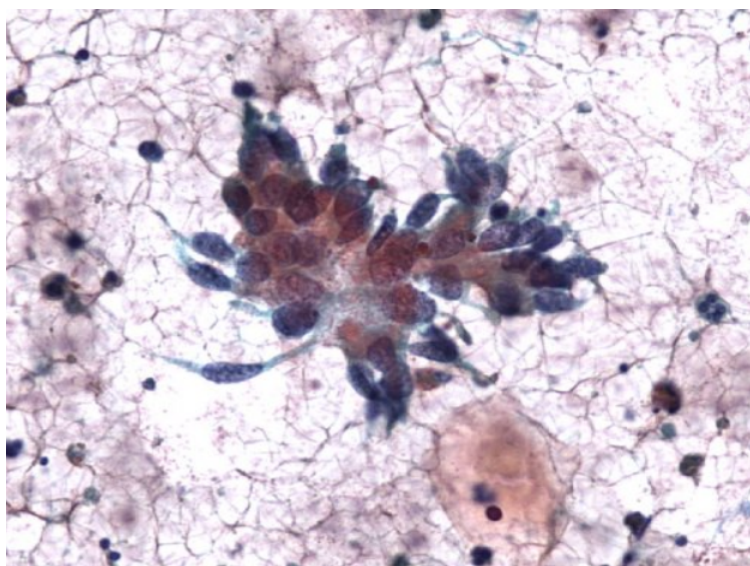
Atualmente, segundo Zhang e colaboradores, o ADC passou a ser considerado um dos subtipos mais prevalentes de câncer de colo do útero, ocupando a segunda posição, atrás do CCE, muito se deve ao fato de que o ADC não possui um protocolo de rastreio, além disso, os modelos carcinogênicos, na sua maioria, são desenvolvidos para o CCE, comprometendo o conhecimento das interações moleculares que ocorrem ou não entre o HPV e o ADC endocervical (ZHANG *et al*, 2021).

Histologicamente, os ADC's são um grupo de tumores relativamente heterogêneos, sendo o seu diagnóstico realizado analisando-se sua morfologia e arquitetura, além da presença ou não de mucina intracitoplasmática (STOLNICU *et al*, 2021). Segundo Stolnicu e colaboradores, o ADC possui quatro tipos, o primeiro, do tipo usual com ou sem depleção de mucina, o segundo, do tipo endometriode, que possui semelhanças com o adenocarcinoma endometrial, o terceiro, do tipo mucinoso, que incluem aqueles que associados ou não ao HPV e, por fim, os serosos, semelhantes aos carcinomas serosos (STOLNICU *et al*, 2021).

O ADC endocervical, como elucidado por Stolnicu e colaboradores, pode estar associado ou não ao HPV e apresenta algumas características que auxiliam na sua identificação, entre elas tem-se que as células tumorais são colunares, com núcleos alongados e hipercromáticos e a presença de mucina pode ou não ser escassa, além disso, considera-se a presença de figuras mitóticas apicais e corpos apoptóticos basais como um possível sinal patognomônico da doença, mesmo que estes não sejam identificados em todos os casos (STOLNICU *et al*, 2021).

Entretanto, segundo Nayar e Wilbur (org.), o Sistema Bethesda caracteriza o ADC endocervical (Figura 1) utilizando uma série de critérios que incluem aspectos celulares, estrutura do agrupamento celular, relação núcleo/citoplasma, presença ou não de infiltrado inflamatório e diátese tumoral em casos que envolvam comprometimento escamoso associado (NAYAR; WILBUR, 2018).

Figura 1 – ADC endocervical histologicamente comprovado.



Fonte: Atlas Digital da IARC.

Em relação a presença ou não do HPV, o ADC endocervical possui um comportamento diferente daquele identificado no CCE, segundo Andersson e colaboradores, as diferenças inciam-se com a faixa etária das mulheres infectadas pelo HPV, passando pelo subtipo de alto risco mais prevalente, culminando com possíveis alterações no mecanismo de infecção e carcinogênese (ANDERSSON *et al*, 2000).

Quadro 1 – Classificação dos subtipos do HPV.

Baixo risco	6, 11, 40, 42–44, 54, 61, 72, 81
Alto risco	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82

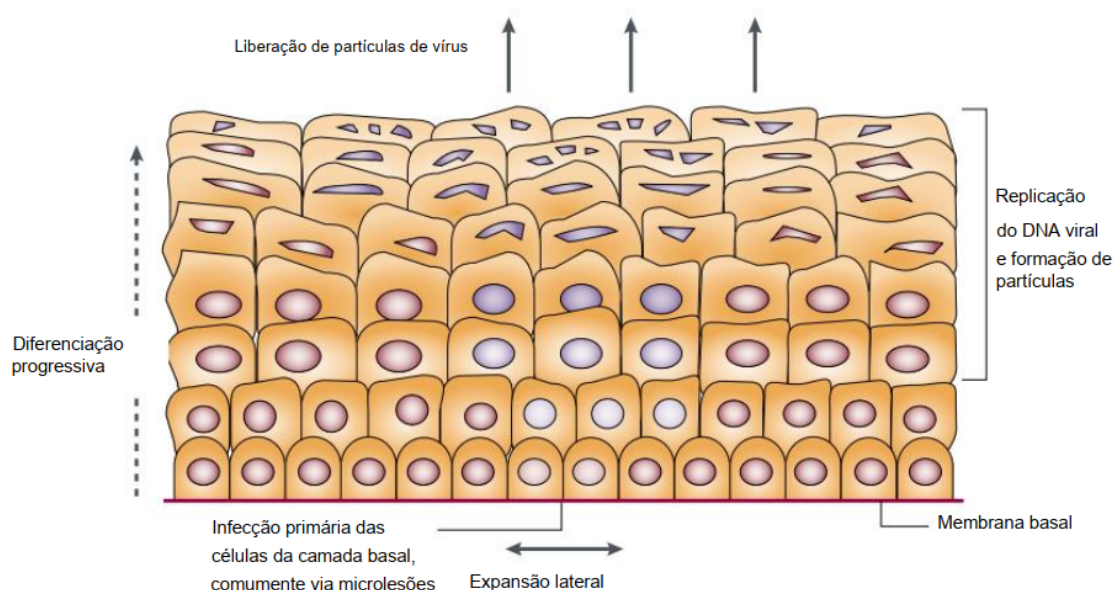
Fonte: IBEANU (2011).

Contudo, segundo Woodman e colaboradores, uma parcela significativa de mulheres pode ter sido infectada pelo HPV ao longo da vida, porém, essa infecção não é suficiente para dar início ao processo neoplásico, são necessários dois requisitos mínimos para que isso ocorra, o primeiro é que o subtipo viral seja de alto risco, sendo os mais prevalentes os tipos 16 e 18, além disso, é fundamental que a infecção seja duradoura, mesmo não sendo possível determinar o nexo temporal entre o início da infecção e o desenvolvimento do câncer (WOODMAN *et al*, 2007).

2.2 A carcinogênese promovida pelo HPV

As peculiaridades envolvidas no mecanismo carcinogênico promovido pelo HPV começam desde o seu ciclo de vida, diferentemente de outras famílias de vírus, o papilomavírus tem predileção por células epiteliais jovens ou que ainda mantenham a capacidade proliferativa, segundo Hausen, o vírus invade as camadas mais externas do epitélio (Figura 2), através de fissuras ou aberturas que facilitam sua entrada, atingindo a camada basal, onde as células ainda possuem a capacidade de proliferação (HAUSEN, 2002).

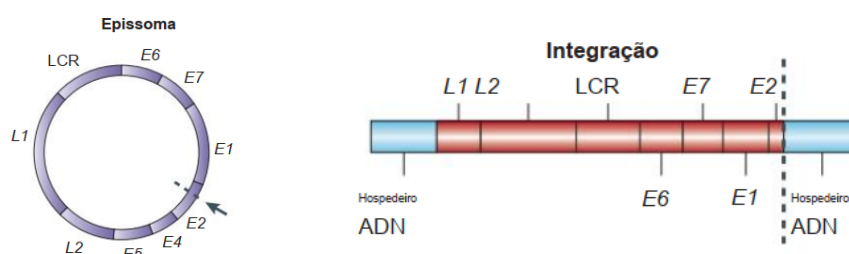
Figura 2 – Ciclo de vida do papilomavírus humano.



Fonte: HAUSEN (2002)

Após estabelecimento do HPV na camada basal, seu DNA (epissomal) tende a permanecer no núcleo da célula hospedeira, o que Hausen denominou de “expansão lateral”, uma vez que, ainda não houve integração definitiva ao DNA celular (HAUSEN, 2002). Segundo Câmara e colaboradores, essa integração ocorre quando o genoma viral rompe a região de E2 e se integra ao genoma celular (Figura 3), essa integração desestabiliza o ciclo celular, como consequência, as divisões ocorrem quase que ininterruptamente (CÂMARA, *et al*, 2003).

Figura 3 – DNA epissomal e integração ao genoma da célula hospedeira



Fonte: WOODMAN *et al* (2007)

Desde a fase de expansão lateral até a integração ao genoma celular, algumas modificações ocorrem com o intuito de viabilizar a produção de partículas virais (Quadro 2), inicialmente, tem-se a expressão aumentada do gene E5 e, tão somente na fase inicial da infecção, visto que, segundo Hausen, Câmara e colaboradores, em fases mais tardias, a sequência que codifica tal gene, presente no DNA epissomal, é deletada quando integrada ao genoma celular (HAUSEN, 2002; CÂMARA, *et al*, 2003).

Quadro 2 – Genes do HPV e suas funções

Gene do HPV	Função
E1 e E2	Replicação viral
	Autorregulação da função E1 e E2 por E2
	Repressão da expressão de E6 e E7 por E2
E5	Inibição da apoptose e desregulação imune

E6	Degradação da p53 e progressão do ciclo celular
	Inibição da apoptose e transformação celular
E7	Inibição da pRb e progressão do ciclo celular
E4	Desregulação imune
	Facilita a liberação de partículas virais
L1 e L2	Síntese do capsídeo viral
	Antigenicidade

Fonte: IBEANU (2011)

A proteína E5, é produzida na fase inicial da infecção, seu papel, segundo Câmara e colaboradores, está relacionado com a estimulação mitogênica, possui uma relação intrincada com o *epidermal growth factor* (fator de crescimento epidérmico), onde impede que os receptores para EGF, ora ativados, sejam degradados e, conseqüentemente, induzindo a mitose da célula hospedeira (CÂMARA, *et al*, 2003). Além disso, segundo Hausen, a proteína E5, pode ainda interferir na sinalização para apoptose em células que possuam danos no DNA (HAUSEN, 2002).

Na fase mais tardia da infecção, dois genes anteriormente inibidos pela expressão de E2, passam a ser expressos e possuem um papel fundamental na constituição de uma lesão considerada maligna, segundo Hausen, os genes E6 e E7, possuem forte expressão em fenótipos malignos de cânceres cervicais e, não apenas nesses tipos, como também em outros tipos celulares humanos (HAUSEN, 2002).

A função da proteína E6 está ligada a proteína celular p53, atuando na sua degradação e inibição, segundo Hausen, a expressão do gene E7 induz a apoptose, porém essa indução é contornada com a expressão de E6 que inibe a ação da p53 (HAUSEN, 2002). Para Conte e Salles, a p53 é um importante supressor tumoral, pois sua ativação é induzida em resposta ao dano celular. Uma vez induzida, a p53 interage com outros genes, a exemplo da sua ligação com a p21, cujo resultado é o bloqueio da inativação da proteína do retinoblastoma (pRb), levando a parada do

ciclo celular na fase G1, momento antes de ocorrer a duplicação do DNA na fase S, dessa maneira, permite que o reparo seja realizado e o ciclo celular continue (CONTE; SALLES, 2002).

Como dito anteriormente, quando expresso, E7 induz a apoptose, pois sua atividade resulta na liberação do fator de transcrição E2F, segundo Woodman e colaboradores, a liberação de E2F interage com a pRb, levando a sua degradação e consequente inativação (WOODMAN, *et al*, 2007). Robbins e Cotran destacam que a pRb possui um papel fundamental no controle do ciclo celular, uma vez expressa, a proteína E7 impede a fosforilação de pRb e, consequentemente, permite que a progressão do ciclo celular, independente de ocasionais reparos necessários, tenha continuidade, ou seja, uma eventual interrupção do ciclo na fase G1 para correção de danos ou erros ligados ao DNA não serão corrigidos, permitindo que o ciclo ocorra indefinidamente (ROBBINS; COTRAN, 2016).

Woodman e colaboradores, destacam também que, individualmente, as proteínas E6 e E7, não possuem uma atividade efetiva, são incapazes de atuarem inibindo e/ou degradando seus respectivos alvos, é necessário que ambas atuem em sinergia, uma viabilizando o escape dos mecanismos de controle da outra (WOODMAN, *et al*, 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar o atual estado da arte sobre a carcinogênese promovida pelo HPV.

3.2 Objetivos específicos

- Mapear os periódicos científicos e bases de dados que tratem da Citopatologia;
- Identificar artigos que abordem a carcinogênese do adenocarcinoma endocervical;
- Sintetizar e interpretar os dados localizados nos trabalhos com menções ao objeto de estudo.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho, em relação a natureza, trata-se de uma pesquisa básica ou pura que “busca o progresso da ciência, procura desenvolver os conhecimentos científicos sem a preocupação direta com suas aplicações e consequências práticas” (GIL, 2008, p. 45).

Em relação ao tipo, tem-se uma pesquisa exploratória, pois busca “desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e ideias, tendo em vista a formulação de problemas mais precisos ou hipóteses pesquisáveis para estudos posteriores” (GIL, 2008, p. 46) e também de caráter estritamente bibliográfico na perspectiva apresentada por Gil (2008, p. 69), ao considerar que “parte dos estudos exploratórios podem ser definidos como pesquisas bibliográficas”. No que diz respeito a abordagem, possui um caráter predominantemente qualitativo, e quantitativo (SEVERINO, 2007).

Em relação a coleta, sistematização e análise dos dados foi utilizada a Revisão Sistemática da Literatura preconizada por Akobeng (2005), conforme as etapas elencadas a seguir.

4.1 Delimitação da questão a ser pesquisada

A delimitação da pesquisa teve seu início com o levantamento nas bases de dados a cerca do mecanismo carcinogênico iniciado pela infecção pelo HPV, utilizando como critérios de busca, adenocarcinoma e carcinogênese, sendo obtidas como resposta, mecanismos relacionados ao carcinoma de células escamosas. Situação esta que, levou a formulação da seguinte questão norteadora, mesmo com características próprias e tipo celular diferente, seria a carcinogênese do ADC semelhante àquela estabelecida para o CCE?

Dessa forma e, partindo do pressuposto de que os mecanismos poderiam ser diferentes, o presente trabalho adotou como objetivos a busca na literatura sobre o mecanismo carcinogênico promovido pelo HPV, bem como, a identificação do mecanismo individualizado para o ADC endocervical, além disso, sintetizar e

analisar os artigos publicados em periódicos científicos, a fim de esclarecer tal indagação.

4.2 Escolha da fonte de dados

Para a escolha da fonte de dados alguns critérios foram adotados na seleção, tais como possibilidade de acesso a artigos em diferentes idiomas, ferramenta para recorte temporal das publicações, ausência de restrições para as buscas, seja de caráter financeiro ou de qualquer outra natureza. Dessa forma, as seguintes bases foram selecionadas: Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Repositório Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), *National Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

4.3 Eleição das palavras-chave

Em relação as palavras-chave, foram escolhidas as seguintes: adenocarcinoma, HPV, carcinogênese, Revisão Sistemática da Literatura e “Estado da Arte”.

4.4 Busca e armazenamento dos resultados

A busca foi realizada utilizando as fontes de dados referidas no item 4.2, no período de agosto a setembro de 2022, sendo armazenadas digitalmente no Google Drive e, posteriormente, os resultados foram sistematizados em uma tabela eletrônica, organizada por nome dos autores, título e resumo.

4.5 Seleção de artigos pelo resumo, de acordo com critérios de inclusão e exclusão

Os artigos foram selecionados utilizando-se os seguintes critérios: de inclusão, ter sido publicado entre 2002 e 2021, ter sido escrito em português, inglês ou espanhol, que abordassem o objeto carcinogênese promovida pelo HPV,

carcinogênese do adenocarcinoma endocervical e, em relação aos critérios de exclusão temos aqueles escritos em qualquer outro idioma e que estejam fora do período estabelecido, bem como, aqueles que abordem a carcinogênese de maneira indireta. Estes estão agrupados no quadro 3, a seguir.

Quadro 3 – Informações dos artigos selecionados

Título	Autor(es)	Periódico	Ano
Papillomaviruses and cancer: from basics studies to clinical application	HAUSEN, H. Z.	Nature	2002
Os papilomavírus humanos – HPV: carcinogênese e imunogênese	CÂMARA, <i>et al</i>	Universitas: Ciências da Saúde	2003
Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix	TJALMA, <i>et al</i>	Best Practice & Reserach Clinical Obstetrics and Gynaecology	2005
Low p53 and retinoblastoma protein expression in cervical intraepihelial neoplasia grade 3 lesions is associated with coexistent adenocarcinoma in situ	KRUSE, <i>et al</i>	Human Pathology	2008
Human papillomavirus type 16 E5 oncoprotein as a new target for cervical cancer treatmente	KIM, <i>et al</i>	Biochemical Pharmacology	2010
Molecular pathogenesis of cervical cancer	IBEANU, O. A.	Cancer Biology & Therapy	2011
Oncogenic potential of human papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer	FARIDI, <i>et al</i>	Virology Journal	2011
Molecular targets of HPV oncoproteins: potential biomarkers for cervical carcinogenesis	FREITAS, <i>et al</i>	Biochimica et Biophysica Acta (BBA)	2014
The Role of p53 Gene in Cervical Carcinogenesis	GARIMA, <i>et al</i>	The Journal of Obstetrics and Gynecology of India	2015
Cervical carcinoma: oncobiology and biomarkers	VOLKOVA, <i>et al</i>	International Journal of Molecular Science	2021
Development of an in vitro carcinogenesis model of human papillomavirus-induced cervical adenocarcinoma	ZHANG, <i>et al</i>	Cancer Science	2021

Fonte: elaborado pelos autores.

4.6 Extração dos dados dos artigos selecionados

Após a seleção dos artigos, os mesmos foram descarregados em pastas separadas de acordo com a data de publicação, posteriormente foi realizada a leitura e extração das informações pertinentes ao objeto de estudo, sendo organizadas em planilha eletrônica contendo os seguintes itens: título do artigo, nome do(s) autor(es), título do periódico e ano de publicação.

4.7 Avaliação dos artigos

Para a avaliação dos artigos selecionados, foram identificadas nos textos as menções ou abordagens realizadas pelos respectivos autores que tratassem especificamente do objeto da presente revisão, sendo estas, o mecanismo carcinogênico promovido pelo HPV, carcinogênese do adenocarcinoma endocervical, o papel das proteínas oncogênicas no desenvolvimento da neoplasia e o subtipo mais prevalente do HPV. Uma vez realizada a avaliação, as informações coletadas foram incorporadas a síntese apresentada nos resultados e discussão.

4.8 Síntese e interpretação dos dados

Por fim, as informações retiradas dos respectivos artigos foram incorporadas à síntese, sendo relacionadas e caracterizadas de acordo com as suas similaridades, a fim de responder aos objetivos do presente trabalho.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o processo de construção desta Revisão Sistemática da Literatura, foi possível identificar, ao longo do tempo, como o mecanismo carcinogênico promovido pelo HPV foi sendo abordado pelos pesquisadores, bem como, aqueles artigos que tratavam sobre o modelo carcinogênico relativo ao ADC endocervical, além das interações oriundas da integração do genoma viral ao DNA da célula hospedeira. A seguir, passaremos a apresentação dos artigos selecionados, bem como, as sínteses de cada um.

O primeiro artigo selecionado pelos autores, trata-se da pesquisa realizada por Harold Zur Hausen (2002), publicada pela revista *Nature*. A presente pesquisa abordou de forma detalhada o mecanismo carcinogênico promovido pelo HPV de alto risco, bem como, o papel dos genes expressos no processo de infecção e integração do genoma viral ao DNA da célula hospedeira. No primeiro momento, o autor faz uma abordagem epidemiológica, apresentado dados relativos a prevalência mundial dos casos de câncer em mulheres, onde o câncer do colo do útero representa 25% de todos os casos.

Em seguida, discorre brevemente sobre como os pesquisadores passaram a identificar em esfregaços vaginais o aparecimento de sinais relacionados ao HPV, entre eles o coilócito (sinal patognomônico de infecção pelo HPV). No segundo momento, o autor discorre a cerca do ciclo de vida do papilomavírus humano, seu processo de invasão, a partir de lesões nas camadas mais superficiais do epitélio, que facilitam seu acesso a camada basal, local do tropismo viral, pois é nessa camada que o vírus encontra células que ainda possuem capacidade proliferativa, necessária para a produção de partículas virais e consequente viabilização da sua multiplicação. A partir do momento que o HPV infecta uma célula, considerada imatura, da camada basal, tem-se o processo de expansão lateral, onde a célula infectada divide-se e a população celular se espalha lateralmente.

Nesta fase inicial da infecção, a expressão de genes virais é fortemente suprimida, contudo, a partir do momento que a infecção atinge camadas mais superficiais (suprabasais), a expressão viral tardia tem início e as proteínas estruturais são formadas. Nesse intervalo de tempo entre a infecção inicial e a

tardia, um gene viral é fundamental para a manutenção da infecção, o E5, responsável por estimular o crescimento celular formando um complexo com o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF), com o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas e o receptor do fator 1 estimulador de colônias, além disso, outro papel importante, seria a capacidade de E5 de prevenir a sinalização para apoptose em decorrência de danos ao DNA celular.

Após o estabelecimento da infecção, ocorre a integração do genoma viral ao DNA celular, onde ocorre a abertura do anel epissomal viral, na região de E2, interrompendo a continuidade desse gene, além disso, os genes E4, E5 e parte de L2 são deletados nesse processo. A partir desse momento, dois outros genes passam a ser fundamentais para a permanência do HPV, são eles: E6, com a função de degradar e inibir a p53 e E7, que interage e degrada a pRb, tanto a p53, como a pRb, são importantes supressores tumorais, pois participam da checagem do ciclo celular, prevenindo erros na divisão do DNA.

Por fim, Hausen discorre sobre a prevenção do câncer, abordando cuidados com a higiene, vacinas, além de aspectos relacionados a terapia, como a imunoterapia e a terapia imunomoduladora. Entretanto, Hausen (2002) não aborda questões relativas ao mecanismo carcinogênico do ADC endocervical, direciona sua pesquisa para um modelo geral.

Na pesquisa dos autores Câmara, Cruz, Veras e Martins (2003), estima-se que 20% dos casos de câncer estejam relacionados a algum tipo de vírus, entre eles o HPV, sendo este um dos melhores exemplos da relação infecção viral e desenvolvimento neoplásico. Em relação a carcinogênese, os autores discorrem sobre a participação dos principais genes virais, sendo estes E2, que na fase inicial da infecção inibe a expressão de E6 e E7, devido ao potencial desses em desencadear a apoptose celular, porém na fase tardia esse gene é deletado, possibilitando a expressão dos demais, E5 que possui papel fundamental no estímulo para proliferação celular e inibição da apoptose, E6 atuando na degradação e inibição da p53, E7 ligando-se a pRb e impedindo que esta regule negativamente o ciclo celular, conseqüentemente, que haja uma parada na fase G1 para correção de possíveis erros no DNA celular.

Entretanto, segundo os autores, a expressão duradoura dos genes E6 e E7, não é por si só fato que sustente a imortalização celular, apenas indicam que o estabelecimento viral é necessário para a transformação celular, implicando assim na provável existência de cofatores, virais, celulares ou ambientais, que atuem modulando de forma positiva o surgimento de neoplasias, como possíveis exemplos temos o tabagismo, número de parceiros sexuais (considerado como critério circunstancial e não causal), infecções concomitantes, uso de contraceptivos por longos períodos, etc.

Em relação ao gene L1, quando expresso é responsável por sintetizar a proteína L1 HPV, que possui a capacidade de organizar-se em partículas icosaédricas, semelhantes ao capsídeo viral, mas sem o material genético do vírus, denominadas de *virus like particles* (VLPs), essas partículas possuem elevado poder imunogênico, induzindo a produção de títulos elevados de anticorpos neutralizantes e específicos.

No trabalho desenvolvido por Tjalma, Waes e Eeden (2005), a infecção pelo HPV é, sem dúvida, uma das mais comuns infecções sexualmente transmissíveis (IST's), atingindo cerca de 80% da população mundial em algum momento da vida e, em casos particulares, a principal consequência é o desenvolvimento de câncer do colo do útero. Para que isso ocorra, é necessário que a infecção pelo HPV promova a transformação celular, através da integração do seu genoma ao DNA celular. Os principais genes envolvidos nesse processo, são aqueles envolvidos na fase inicial da infecção (E1, E2 e E4), atuando, fundamentalmente, na inibição da apoptose, regulação da atuação do sistema imune e na facilitação da liberação de partículas virais e, na fase tardia da infecção (E6, E7, L1 e L2), promovendo, respectivamente, inibição da p53, inibição da pRb e síntese do capsídeo viral.

Em um segundo momento, os autores abordam a relação da angiogênese e a manutenção do câncer. Aparentemente, ao sair da camada basal aquelas células infectadas pelo HPV, adotam um fenótipo angiogênico, com a liberação de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e, a partir do momento que a densidade de novos vasos formados atinge um ponto de nutrição ideal, a expressão de VEGF é diminuída. Contudo, a diminuição da expressão do fator angiogênico, como

consequência, pode elevar a incidência de apoptose, porém, os mecanismos pró e antiapoptóticos permanecem incertos.

Após as abordagens iniciais, os autores partem para a discussão a respeito da influência do HPV na carcinogênese do ADC em comparação com o CCE, identificando o subtipo viral mais prevalente, sendo o HPV16 para o CCE e o HPV18 para o ADC, contudo, ainda não é claro qual o mecanismo envolvido na predileção e transformação de células glandulares pelo subtipo 18. Além disso, outra diferença é apontada pelos autores, em relação aos percentuais de confirmação da presença do HPV, variando de 92 a 100% no CCE e, para o ADC, de 80 a 92%. Outra informação importante é trazida pelos autores, na fase inicial da infecção, ao contrário do que ocorre no CCE, a presença de DNA episomal não é detectado nos tumores glandulares, situação esta que pode ter influência no estabelecimento da infecção, bem como, na subestimação da prevalência do HPV em ADC.

Na pesquisa desenvolvida por Kruse, Skaland, Munk, Janssen, Gudlaugsson e Baak (2008), os autores discorrem sobre a relação existente entre a baixa expressão da p53 e da pRb em lesões intraepiteliais que envolvam comprometimento glandular. Na carcinogênese cervical, preconiza-se que o HPV inative a p53 e a pRb, através das proteínas E6 e E7, contudo, conforme apresentam os autores, em lesões que possuam comprometimento glandular, os níveis identificados de p53 e pRb, são significativamente diferentes daqueles encontrados em lesões sem envolvimento glandular, a partir do momento em que pelo menos uma ou outra proteína não seja inibida e seu valor esteja acima de um ponto considerado crítico, as chances de ocorrer coexistência entre CCE e ADC torna-se significativamente menor.

Contudo, asseguram os autores que, apesar dos estudos serem interessantes e revelem uma dinâmica que relaciona os níveis de p53 e pRb com o comprometimento glandular, a história natural do ADC ainda é pouco elucidada, a literatura a respeito desse tipo de lesão é escassa, mesmo que os estudos evidenciem diferenças que necessitam de resposta para uma melhor compreensão, indagações estas que podem levar ao desenvolvimento de um protocolo de rastreio e consequente diminuição da incidência do ADC.

Em pesquisa realizada por Kim e colaboradores (2010), os autores abordam aspectos relacionados a oncoproteína E5, podendo esta ser considerada um importante alvo terapêutico. Sabe-se que as demais oncoproteínas, em especial, E6 e E7, desempenham funções fundamentais no desenvolvimento neoplásico, inibindo os supressores tumorais p53 e pRb respectivamente, contudo o papel da E5 foi relativamente menos abordado. Sua função foi atribuída a fase inicial da infecção, por ser frequentemente deletado quando o genoma do HPV se integra ao DNA celular, dessa forma, seria prudente destacar que uma abordagem racional para a quimioprevenção do câncer cervical, atuando em E5, seja uma opção a ser considerada pelos pesquisadores.

Pesquisas sugeridas pelos autores, evidenciam o efeito transformador de E5, principalmente por causa da sua relação com a via de sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), a superexpressão de EGFR tem sido associada ao desenvolvimento da maioria dos cânceres, além disso, a ativação desse fator modula a proliferação celular, apoptose, angiogênese, invasão tumoral, e metástase através da via PI3K-Akt (importante via de sinalização envolvida no ciclo celular).

Ademais, E5 também contribui com o aumento da proliferação celular por meio da inibição dos supressores de tumor p21 e p27, ambos inibidores de proteína quinase dependente de ciclina (CKIs), como consequência, a atividade mitogênica aumenta, permitindo que células onde exista a presença de E5 formem colônias maiores em comparação com células sem a sua presença.

Outra função de E5, relacionada com a sinalização celular inflamatória, parece atuar de maneira positiva sobre a transcrição da COX-2, contribuindo de maneira indireta com a ativação do fator de crescimento EGFR, pois, nesse caso, o estímulo provocado por E5 na transcrição de COX-2 superexpressando-a, somar-se-á àquele oriundo de E6 e E7, que utilizam uma via alternativa para ativar o EGFR. Esse mecanismo se torna evidente quando se observa na maioria das malignidades epiteliais o aumento dos níveis de prostaglandina E₂ (PGE₂) sendo este o principal produto enzimático da COX-2.

Por fim, os autores consideram como importante o papel de E5 na carcinogênese cervical, além de E6 e E7, destacam a multiplicidade de mecanismos

envolvidos na expressão dessa oncoproteína, em especial sua participação na via de sinalização do EGFR, na prevenção da apoptose, na via da COX-2 – PGE₂. Reforçando a necessidade de estudos envolvendo as vias utilizadas por E5 ou até mesmo a própria proteína como uma estratégia terapêutica.

Porém, os autores não fazem distinção entre os tipos de câncer cervical, muito menos se as vias utilizadas pela oncoproteína E5 teriam a mesma funcionalidade, por exemplo, no ADC, visto que, na maioria dos casos de neoplasias glandulares, a infecção inicial pelo HPV não possui a presença de DNA episomal, levantando-se o questionamento a cerca da real presença e expressão de E5.

Em pesquisa realizada por Ibeanu (2011), discorrendo sobre a patogênese molecular do câncer cervical, discorre inicialmente sobre a incidência mundial deste tipo de neoplasia, sendo uma das principais causas de morte em países em desenvolvimento, apontando como prováveis causas a falta de testagem ampla e irrestrita, além dos programas de vacinação contra o HPV que ainda não atingiram um patamar favorável para o controle eficaz da infecção.

Em relação aos aspectos envolvidos com o ciclo de vida do HPV, o autor discorre sobre a possível participação do sulfato de heparina, molécula candidata envolvida no processo de entrada do vírus na célula hospedeira. No decorrer do trabalho, o autor aborda conceitos já fundamentados relacionados aos estágios da infecção viral, a participação de genes na fase inicial, em especial E1 e E2, oriundos do DNA episomal, desencadeando a expansão lateral. Após isso, ao atingir as camadas mais superficiais, a fase tardia da infecção ocorre e, os genes responsáveis pela continuidade do ciclo de vida, são expressos e as suas respectivas oncoproteínas (E5, E6 e E7) são produzidas. Com a integração do genoma viral ao DNA celular, além da expressão de E6 e E7, outros genes passam a ser expressos, como E4, L1 e L2, envolvidos no processo de montagem de partículas virais maduras.

Outro aspecto importante trazido pelo autor, é a participação de E6 na degradação da BAK (proteína pró-apoptótica da família BCL-2) que é crucial na formação de poros mitocondriais durante o início da apoptose, além disso, essa ligação de E6 a BAK impede a liberação do citocromo C da mitocôndria,

consequentemente, não ocorre a ativação das caspases necessárias para a apoptose.

Por fim, o autor discorre sobre a importância do rastreamento citológico e as medidas terapêuticas adotadas em países desenvolvidos que contribuíram para o declínio da prevalência do câncer cervical. Contudo, um aparte é necessário no tocante a carcinogênese do ADC, o autor não aborda ou discorre a respeito deste tipo de câncer, direciona sua pesquisa para o modelo geral, adotado para o CCE e, além disso, em relação a questões epidemiológicas, faz referência apenas aos dados relativos também a este tipo de câncer.

O estudo de Faridi, Zahra, Khan e Idris (2011), apresenta reflexões a cerca do potencial oncogênico do HPV e sua relação com o câncer cervical. Inicialmente, os autores abordam a estrutura do HPV subtipo 16, tratando-se de um vírus não envelopado, contendo DNA de fita dupla como material genético, possuindo sete regiões codificantes em seu genoma, sendo estas E1/E2 – codifica proteínas que controlam as funções dos genes E6, E7 e E4; E5 – codifica uma proteína hidrofóbica relacionada com a imortalização do ciclo celular; E6 – codifica proteínas que degradam e inibem a ação da p53; E7 – codifica proteínas virais que se ligam a pRb, permitindo que o ciclo celular continue mesmo na presença de sinais mitogênicos anormais e, L1/L2 – envolvidos na produção do capsídeo icosaédrico viral.

Para os autores, a evidência mais importante no processo carcinogênico é a atuação da proteína E7, que possui a capacidade de impedir a parada do ciclo celular na fase G1, ponto de checagem essencial para correções de erros ou danos ao DNA celular, com a perda de controle desse ponto de checagem as células que possuem danos no DNA, continuam a divisão celular normalmente, dando início a mutações cancerígenas ou tumorigênicas. Em aparte, os autores destacam a necessidade de estudos focados em E7, para melhor esclarecimentos do mecanismo envolvido na inibição da pRb e consequente descontrole do ciclo celular, contudo, os autores não discorrem sobre o papel dessa oncoproteína na carcinogênese do ADC, apesar de identificarem escassez na literatura referente ao tema, deixam as demais indagações para pesquisas futuras.

Para os autores Freitas, Coimbra e Leitão (2014), em pesquisa realizada para discorrer sobre os alvos moleculares das oncoproteínas do HPV, bem como, os

potenciais biomarcadores para carcinogênese cervical. Inicialmente, os autores apresentam a oncogênese promovida pelo HPV, onde destacam que o ciclo do HPV induz a uma proliferação de células basais e parabasais, levando, inicialmente, a uma hiperplasia epitelial com extensões diversas, provocadas pelas atividades das oncoproteínas E5, E6 e E7. Resultante da atividade dessas oncoproteínas, a proliferação celular contínua e a incapacidade de reparo de danos ao DNA, levam ao acúmulo de rearranjos, aneuploidias, mutações que, como consequência, culminam com o desenvolvimento do câncer.

Em um segundo momento, os autores discorrem sobre um mecanismo, recentemente descoberto, associado à oncogênese do HPV, onde foi identificada a modulação dos miRNAs do hospedeiro. A interferência do HPV na expressão de miRNAs é devido ao fato de que as regiões onde estão localizados são as mesmas onde ocorre a integração do genoma viral ao DNA celular, levando a deleções, amplificações ou rearranjos genômicos. Concomitante a isso, a atividade de E5, E6 e E7 pode desencadear perfis aberrantes de miRNAs.

Os miRNAs, são RNAs não codificantes, que regulam a expressão gênica degradando ou suprimindo a tradução do RNA mensageiro (mRNA), com isso, genes envolvidos na regulação da proliferação celular, apoptose e diferenciação, podem ser alvo da atuação moduladora dos miRNAs, sendo importante a elucidação do mecanismo envolvido nessa modulação, além da participação das oncoproteínas nesse processo.

Por fim, os autores discorrem sobre a importância do conhecimento dos mecanismos moleculares promovidos pela infecção pelo HPV, além do papel de alguns biomarcadores no aperfeiçoamento do rastreio do câncer do colo do útero, porém, não fazem referência aos mecanismos moleculares relativos ao ADC, citando apenas que o mesmo possui crescente incidência, mesmo em países desenvolvidos.

Para os autores Garima, Pandey, Saxena e Patel (2015), a expressão das oncoproteínas E6 e E7, promove instabilidade cromossômica, integração do genoma do HPV ao DNA celular e, ainda, eventos mutagênicos na célula hospedeira. A p53 é um importante supressor tumoral, indutor de apoptose em resposta a danos no DNA, depleção de nucleotídeos ou hipóxia, tornado-se ativo através de fosforilação ou acetilação. O trabalho realizados pelos autores, analisou a expressão da p53 em

amostras coletadas (50) através de biópsia, onde foram analisadas as seguintes informações: se a expressão era nula, se havia superexpressão ou subexpressão. Como resultados obtidos, 27,78% dos casos de CCE apresentaram expressão da p53, enquanto que, 50% dos casos identificados como ADC apresentaram expressão da proteína.

Como conclusão, os autores disseram que, a expressão da p53 não possui relação com o prognóstico no CCE, para essa avaliação são necessárias informações complementares, tais como tamanho do tumor, se há ou não comprometimento de linfonodos, entre outras. Entretanto, em relação ao ADC, nota-se que a expressão da p53 ocorreu em 50% das amostras, sinalizando um comportamento diferente ao identificado no CCE, fato este que corrobora com a necessidade de um modelo individualizado para o ADC.

De acordo com os autores Volkova, Pashov e Omelchuk (2021), o câncer cervical é um dos tipos de neoplasias que acomete mulheres de todos os países, sendo fundamental a necessidade de constante revisão/atualização dos conceitos, processos e mecanismos ligados ao seu desenvolvimento.

O mecanismo carcinogênico promovido pelo HPV pode ser dividido em três fases, a primeira – período latente, momento em que o vírus encontra-se nas células basais do epitélio, em sua forma episomal, segunda fase – período subclínico, como resultado da reprodução do HPV nas células epiteliais, tem-se a expansão lateral, a visualização de colócitos pode ocorrer, contudo a infecção ainda é considerada transitória e o vírus pode ser eliminado, terceira fase – período clínico, o vírus é persistente, seu genoma já está integrado ao DNA celular e os sinais do desenvolvimento neoplásico são observados.

Os principais mecanismos carcinogênicos são aqueles já evidenciados pela literatura, em destaque, os autores discorrem sobre o papel dos genes E6 e E7, considerado como o evento mais importante da carcinogênese. Contudo, fazem um aparte em relação ao gene E5, por seu papel fundamental na fase latente da infecção pelo HPV, além disso, discorrem sobre a expressão de miRNAs aberrantes e seu potencial como um provável biomarcador para triagem oncológica. Em relação ao ADC, os autores trazem contribuições a respeito do mecanismo molecular promovido pelo HPV nesse tipo de neoplasia. Há evidências de que os ADCs

possuam peculiaridades moleculares entre os seus diferentes tipos, as mutações de ERBB2 (HER2) e a expressão de PD-L1 são consideradas marcadores prognósticos promissores, porém essa questão ainda necessita de elucidação.

Por fim, os autores concluem que grande parte da literatura dedica-se aos aspectos relacionados com a progressão da neoplasia, prognóstico e tratamento, porém aquelas ligadas ao mecanismo carcinogênico são consideradas insuficientes e, ainda não totalmente compreendidas, além disso, quando se compara o CCE e o ADC, nota-se que a escassez em relação ao ADC ainda é mais significativa.

Em trabalho realizado pelos autores Zhang, Kiyono, Aoki, Goshima, Kobayashi, Hiranuma, Shiraishi, Saya e Nakahara (2021), o ADC endocervical é o segundo subtipo patológico mais comum, representando 20% dos casos de câncer do colo do útero, além disso, sua incidência, ao contrário do CCE, tem aumentando nas últimas décadas, principalmente entre pacientes jovens. A proposta dos autores foi o estabelecimento de um modelo *in vitro* do ADC endocervical, visto que a grande maioria dos modelos são projetados para o estudo do CCE.

A primeira diferença evidenciada pelos autores foi que em ADCs a expressão de FOXA2, POU5F1 e HNF4 α é significativamente maior do que aquelas encontradas em CCE. Outra observação realizada pelos autores, foi a de que o desenvolvimento do ADC pode ser facilitado pela inativação de SMAD4 (supressor tumoral) mediada pela sinalização de TGF- β . Essa via de sinalização SMAD4/TGF- β , está amplamente associada a processos celulares, como proliferação, diferenciação e apoptose, com isso a sua inativação pode indicar aumento na agressividade do câncer.

Por fim, os autores apontam que, apesar do HPV18 ser detectado com maior frequência em ADC, quando comparado ao CCE, os resultados indicam que tanto um quanto o outro podem ser desenvolvidos a partir das mesmas células, consistente com a noção de que as células presentes na JEC são as originárias para o CCE e ADC endocervical.

6 CONCLUSÃO

Com base no levantamento dos artigos e respectivas análises, conclui-se que existe uma escassez significativa de trabalhos que abordem a carcinogênese promovida pelo HPV em ADC endocervical, as identificações realizadas na literatura apontam para uma desproporcional diferença na prevalência de artigos que tratem do mecanismo voltado para o CCE, em detrimento àqueles que discorram sobre o ADC endocervical.

Outro aspecto relevante identificado foi o fato de que a grande maioria dos artigos trazem informações a cerca do prognóstico, do tratamento, da epidemiologia e da evolução do câncer, deixando à margem informações substanciais a respeito do mecanismo molecular, das interação entre as proteína oncogênicas e os seus respectivos alvos.

Esperamos que a necessidade do estabelecimento de um protocolo de rastreio eficaz, comparável ao do CCE que vem contribuindo ano após ano, com a redução da incidência desse tipo neoplasia, seja motivo suficiente para despertar o interesse na elucidação do mecanismo carcinogênico do ADC.

REFERÊNCIAS

- AKOBENG, A. K. Understanding systematic reviews and meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood**, 90, 845-848, 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720526/pdf/v090p00845.pdf>. Acesso em: 28 out. 2022.
- BARROS, André Luiz de Souza; LIMA, Daisy Nunes de Oliveira; AZEVEDO, Michelle Dantas; OLIVEIRA, Micheline de Lucena. **Citopatologia Ginecológica**. Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012. Disponível em: <https://x.gd/KY5MC>. Acesso em: 27 set. 2022.
- BRASIL. **Estimativa 2020**: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://x.gd/ukFax> Acesso em: 22 set. 2022.
- CÂMARA, Geni N. N. de Lima; CRUZ, Márcio Rojas; VERAS, Verônica Sales; MARTINS, Cláudia Renata F.. Os papilomavírus humanos – HPV: carcinogênese e imunogênese. **Universitas: Ciências da Saúde**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 159-168, 24 mar. 2008. Centro de Ensino Unificado de Brasília. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5102/ucs.v1i1.503>. Acesso em: 27 set. 2022.
- CONTE, Agnes C. Fett; SALLES, Andréa B. C. F. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 85-89, abr. 2002. Disponível em: <https://x.gd/oXiif>. Acesso em: 27 set. 2022.
- COSTA, Angelo Brandelli; ZOLTOWSKI, Ana Paula Couto. Como escrever um artigo de revisão sistemática. In.: KOLLER, Silvia, COUTO, Maria Clara de Paula, HOHENDORFF, Jean Von (Orgs). **Manual de produção científica**. Porto Alegre, Artmed, 2014, p. 55 – 70. [Recurso eletrônico].
- FARIDI, R.; ZAHRA, A.; KHAN, K.; IDREES, M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. **Virology**, v. 8, p. 269, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-269>. Acesso em: 27 set. 2022.
- FREITAS, A. C. DE; COIMBRA, E. C.; LEITÃO, M. DA C. G. Molecular targets of HEPV oncoproteins: Potential biomarkers for cervical carcinogenesis. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**, v. 1845, n. 2, p. 91–103, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24388872>. Acesso em: 27 set. 2022.
- GARIMA, Pandey, S., PANDEY, L. K., SAXENA, A. K., & PATEL, N. The Role of p53 Gene in Cervical Carcinogenesis. **Journal of obstetrics and gynaecology of India**, 2016, 66(Suppl 1), 383–388. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0754-1>. Acesso em: 27 set. 2022.
- GIL, Antônio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6ª ed. São Paulo: Atlas, 2008.

HAUSEN, Zur. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nat. Rev. Cancer**, Reino Unido, v. 2, p. 342-350, 2002. Disponível em: <https://x.gd/99dWP>. Acesso em: 27 set. 2022.

IBEANU, O. A. Molecular pathogenesis of cervical cancer. **Cancer biology & therapy**, 11(3), 295–306, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/cbt.11.3.14686>. Acesso em: 27 set. 2022.

LIN, M; YE, M; ZHOU J.; WANG, Z Peter; ZHU, X. Recent Advances on the Molecular Mechanism of Cervical Carcinogenesis Based on Systems Biology Technologies. **Computational and structural biotechnology journal**, 17, 241–250, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.02.001>. Acesso em: 27 set. 2022.

KIM, M. K.; KIM, H. S.; KIM, S. H.; OH, J. M.; HAN, J. Y.; LIM, J. M.; JUHNN, Y. S.; SONG, Y. S. Human papillomavirus type 16 E5 oncoprotein as a new target for cervical cancer treatment. **Biochemical pharmacology**, 80(12), 1930–1935, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.013>. Acesso em: 27 set. 2022.

KRUSE, A. J.; SKALAND, I.; MUNK, A. C.; JANSSEN, E.; GUDLAUGSSON, E.; BAAK, J. P. Low p53 and retinoblastoma protein expression in cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions is associated with coexistent adenocarcinoma in situ. **Human pathology**, 39(4), 573–578, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.08.014>. Acesso em: 27 set. 2022.

NETO, Jacinto Costa Silva. **Citologia do Trato Genital Feminino**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2020.

SEVERINO, Antônio Joaquim. **Metodologia do trabalho científico**. 23ª ed. rev. atual. São Paulo: Cortez, 2007.

TJALMA, W.A.A; VAN WAES, T. R; VAN DEN EEDEN, L. E. M; BORGES, J. J. P. M. Role of human Papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**. Reino Unido, v. 19, n. 4, p. 469-483, ago. 2005. Disponível em: <https://x.gd/aOuKo>. Acesso em: 27 set. 2022.

VOLKOVA, L. V.; PASHOV, A. I.; OMELCHUK, N. N. Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers. **International journal of molecular sciences**, 22(22), 12571, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms222212571>. Acesso em: 27 set. 2022.

ZHANG, M.; KIYONO, T.; AOKI, T. *et al.* Development of an vitro carcinogenesis model of human papillomavirus-induced cervical adenocarcinoma. **Cancer Sci.**, New Jersey, v. 113, p. 904-915, dec. 2021. Disponível em: <https://x.gd/AnDZr>. Acesso em: 27 set. 2022.