



Avanços em Biomarcadores Moleculares para a Detecção Precoce do Câncer de Colo Uterino: Revisão Integrativa da Literatura Científica

Advances in Molecular Biomarkers for Early Detection of Cervical Cancer: An Integrative Review of the Scientific Literature

Júlia Heissler de Souza

Acadêmica do curso de bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário Fadergs, Porto Alegre/RS, Brasil. <https://orcid.org/0009-0008-1509-9476>

Fabiana Guichard de Abreu

Biomédica, docente do curso de bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário Fadergs, Porto Alegre/RS, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-1007-4225>

Resumo: O câncer cervical se mantém entre as principais neoplasias que afetam as mulheres atualmente, tornando-se um grande problema para a saúde pública e com altas taxas de mortalidade. Ainda que o exame citopatológico, conhecido como Papanicolau, seja essencial para a triagem, apresenta limitações em termos de sensibilidade e de possível detecção incerta de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), indicando que há uma significativa necessidade de um método mais eficaz para os diagnósticos. Este estudo teve como objetivo analisar, por meio da literatura científica, os biomarcadores moleculares mais promissores para a detecção precoce e o prognóstico dessas lesões, realizando uma comparação com os métodos tradicionais. Para isso, o referencial teórico foi pesquisado nas bases de dados National Institutes of Health (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando-se palavras-chave consultadas no DeCS/MeSH. Foram selecionados 11 artigos publicados nos anos entre 2016 e 2025 que satisfaziam os critérios de inclusão. Os resultados apontaram que, embora os ensaios de mRNA E6/E7 demonstrem certa relevância para o diagnóstico, a dupla coloração p16/Ki-67 se destaca como uma abordagem mais significativa. Concluiu-se que a implementação desta imunocitoquímica p16/Ki-67 diminui os procedimentos desnecessários e qualifica a detecção precoce, com cenários futuros de aplicação em amostras não cervicais.

Palavras-chave: neoplasias do colo do útero; biomarcadores tumorais; p16/Ki-67; diagnóstico precoce.

Abstract: Cervical cancer remains one of the leading neoplasms affecting women today, posing a significant public health challenge with high mortality rates. Although the cytopathological examination, known as the Pap smear, is essential for screening, it presents limitations regarding sensitivity and ambiguous diagnoses such as Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS), indicating a significant need for more effective diagnostic methods. This study aimed to analyze, through scientific literature, the most promising molecular biomarkers for the early detection and prognosis of these lesions, comparing them with traditional methods. For this purpose, a literature search was conducted in the National Institutes of Health (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) databases, using keywords consulted in DeCS/MeSH. Eleven articles published between 2016 and 2025 that

met the inclusion criteria were selected. The results indicated that, although mRNA E6/E7 assays demonstrate relevance for diagnosis, p16/Ki-67 dual-staining stands out as a superior approach. It is concluded that the implementation of p16/Ki-67 immunocytochemistry reduces unnecessary procedures and improves early detection, with future perspectives for application in non-cervical samples.

Keywords: uterine cervical neoplasms; tumor biomarkers; p16/Ki-67; early diagnosis.

INTRODUÇÃO

Dos processos neoplásicos que podem afetar as mulheres, o câncer cervical está entre os mais comumente diagnosticados e ocupa o terceiro lugar no Brasil quanto à prevalência de neoplasias que afetam mulheres em idade reprodutiva (Vale *et al.*, 2020). A detecção precoce é a chave para diminuir a mortalidade; no entanto, métodos atuais, como o exame citopatológico, têm limitações e tendem a gerar resultados com capacidade reduzida de detectar lesões de alto versus baixo risco ou fornecer falsos negativos (Nayar & Wilbur, 2015).

A infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV), sobretudo os tipos de alto risco, como HPV-16 e HPV-18, é a principal causa do câncer cervical. A incorporação do DNA viral ao genoma da célula hospedeira resulta na superexpressão das oncoproteínas E6 e E7, as quais inativam os genes supressores de tumor p53 e Rb, o que causa um desregulamento do ciclo celular e um acúmulo gradual de alterações genéticas (Doorbar *et al.*, 2015). Essa sequência de eventos está intimamente ligada à formação de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (CIN2+ e CIN3+), que são precoces em relação ao câncer invasor (Arbyn *et al.*, 2020).

Biomarcadores moleculares ganham espaço nesse contexto. Atualmente, p16 e Ki-67 estão entre os principais utilizados para melhorar a detecção precoce. A proteína p16 é um marcador de expressão de alterações celulares induzidas pelo HPV de alto risco, enquanto Ki-67 reflete a quantidade de proliferação celular, contribuindo para o reconhecimento de células em risco de progressão (Wentzensen *et al.*, 2015).

O desempenho de ambos os marcadores combinados foi superior ao uso de marcadores individualmente. Relatórios indicam aumento da sensibilidade e especificidade razoáveis na detecção de lesões de alto grau - CIN2+ e CIN3+ (Zhu *et al.*, 2019). Por exemplo, um estudo envolvendo 1.549 mulheres avaliou a sensibilidade e a especificidade para CIN2+ em 90% e 80%, respectivamente (Clarke *et al.*, 2019).

Ademais, técnicas de biologia molecular, como a pesquisa do DNA-HPV de alto risco, vêm sendo gradualmente integradas ao rastreamento. No Brasil, o Ministério da Saúde começou a introduzir gradualmente o teste molecular como um método adicional ao Papanicolau no Sistema Único de Saúde (SUS). Isso representa um progresso significativo para uma triagem mais eficaz e precisa das mulheres (INCA, 2023).

Assim, a investigação dos marcadores p16 e KI-67 é um método apropriado para identificar lesões de alto risco em estágio inicial, evitando exames desnecessários em mulheres que não apresentam alterações relevantes e estabelecendo a prevenção de forma mais eficaz.

Neste contexto, este estudo visa investigar os principais biomarcadores moleculares para o diagnóstico precoce do câncer cervical, avaliar seu impacto na definição do prognóstico e na estratificação de risco das lesões, e comparar seu desempenho com métodos tradicionais, além de discutir seu valor de aplicação.

METODOLOGIA

Neste artigo científico, foi executada uma revisão integrativa da literatura científica que teve como pergunta norteadora: Dentre os diferentes tipos de biomarcadores moleculares, quais se mostram mais promissores para o rastreamento e diagnóstico precoce do câncer de colo uterino em comparação com os métodos tradicionais (Papanicolau e testes de HPV)?

As bases de dados científicas utilizadas foram: *National Institutes of Health* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Para o critério de inclusão, foram selecionados estudos publicados e disponíveis na íntegra, no período entre 2016 e 2025, nos idiomas português e inglês. Por meio de descritores com os operadores booleanos AND/OR: (“Neoplasias de Colo de Útero” OR “Uterine Cervical Neoplasms”) AND (“Biomarcadores Tumorais OR “Tumor Markers, Biological” OR “HPV” OR “p16INK4” OR “Ki-67”) AND (“Diagnóstico Precoce OR “Early Diagnosis OR “Rastreamento” OR “Screening” OR “Mass Screening”) , contemplados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Foram excluídos os estudos que não compreendiam a temática estabelecida com seus termos e período de publicação, cujo foco principal era o tratamento e não o diagnóstico ou rastreamento, aqueles que abordavam o uso de biomarcadores em outros tipos de neoplasias, teses, dissertações e as publicações em duplicata nas bases utilizadas.

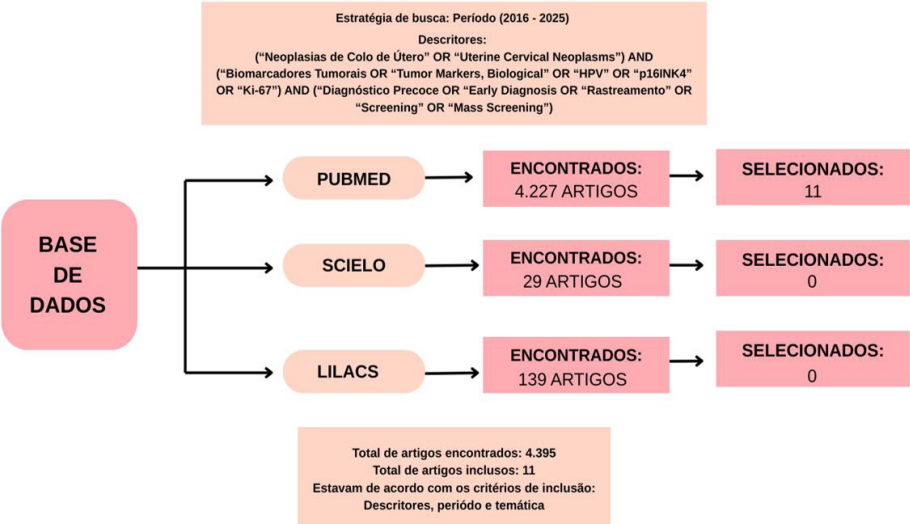
Por tratar-se de uma revisão baseada exclusivamente em publicações disponíveis em domínio público, esta pesquisa não exigiu submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Todos os artigos utilizados foram acessados de forma legal, seguindo critérios científicos e éticos de seleção e uso de informações.

RESULTADOS

A pesquisa foi realizada por meio de uma busca sistematizada nas bases de dados selecionadas, utilizando os descritores estabelecidos. Após a busca inicial, os estudos foram filtrados com base em critérios de inclusão e exclusão definidos.

A Figura 1 apresenta a metodologia aplicada neste processo, incluindo o resultado total de 4.395 estudos encontrados e 11 selecionados para compor esta revisão integrativa da literatura.

Figura 1 – Descritores utilizados para a pesquisa, base de dados e estudos selecionados, publicados no período de 2016 a 2025.



Fonte: autoria própria (2025).

A tabela a seguir (Tabela 1) foi elaborada para uma melhor compreensão dos artigos escolhidos e apresenta a distribuição de cada um deles que fez parte do estudo. Os dados foram apresentados em uma tabela que contém as seguintes informações: autor e ano, título do artigo, delineamento do estudo, objetivo do estudo e principais resultados.

Tabela 1 – Estudos selecionados para compor a revisão integrativa.

Fonte: autoria própria, 2025.

Autor e ano	Título do artigo	Delineamento	Objetivo de estudo	Principais resultados
Arbyn <i>et al.</i> (2020).	Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis.	Análise epidemiológica/ Estudo descritivo (baseado em dados globais - GLOBOCAN)	Estimar a incidência e mortalidade por câncer de colo do útero em nível mundial no ano de 2018.	O estudo avaliou 570.000 novos casos e 311.000 mortes por câncer cervical em 2018. Foi o quarto câncer mais comum em mulheres. A pesquisa destacou a grande disparidade na incidência, com taxas muito mais altas em regiões de baixo e médio desenvolvimento, evidenciando a necessidade de melhores estratégias de prevenção e detecção.

Autor e ano	Título do artigo	Delineamento	Objetivo de estudo	Principais resultados
Clarke <i>et al.</i> (2024)	Recommendations for Use of p16/Ki-67 Dual Stain for Management of Individuals Testing Positive for Human Papillomavirus	Diretrizes de Consenso	Desenvolver recomendações para o uso da coloração dupla (DS) p16/Ki-67 (especificamente o teste CINTec PLUS Cytology) para a triagem de pacientes com resultados positivos para HPV de alto risco.	O comitê recomenda a coloração dupla (DS) p16/Ki-67 como um teste aceitável para a triagem de resultados HPV-positivos. Para pacientes HPV-positivos (em co-teste ou rastreio primário), recomenda-se colposcopia imediata se o teste DS for positivo. Se o DS for negativo, recomenda-se acompanhamento em 1 ano (exceto para HPV 16/18). A análise sugere que, em comparação com a citologia, a triagem com DS resulta em menos colposcopias e detecta lesões CIN3+ mais cedo.
Clarke <i>et al.</i> (2019).	Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women.	Estudo de coorte prospectivo (integrado em um programa de triagem de rotina)	Avaliar a capacidade da triagem com coloração dupla p16/Ki-67 para prever o risco de desenvolver pré-câncer cervical (CIN2+ e CIN3+) em 5 anos em mulheres HPV-positivas.	Foram avaliadas mulheres HPV-positivas com coloração dupla p16/Ki-67 com resultado negativo que tiveram um risco menor em 5 anos para CIN3+. Em comparação, mulheres com p16/Ki-67 positivo tiveram um risco significativamente maior. O estudo conclui que a coloração dupla p16/Ki-67 é um marcador de risco eficaz, superior à citologia (Papanicolau), para a triagem clínica de mulheres HPV-positivas.

Autor e ano	Título do artigo	Delineamento	Objetivo de estudo	Principais resultados
Derbie <i>et al.</i> (2020).	HPV E6/E7 mRNA test for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review.	Revisão Sistemática	Descrever o desempenho do teste de mRNA E6/E7 para a detecção de lesões de alto grau (CIN2+).	A revisão sistemática utilizou 29 artigos e avaliou o desempenho de vários testes de mRNA E6/E7 para detectar CIN2+. Dentre os três principais, os resultados medianos foram: PreTect Proofer: sensibilidade de 83% e especificidade de 73%. APTIMA assay: Sensibilidade de 91,4% e Especificidade de 46,2%. Quantivirius: Sensibilidade de 86,1% e Especificidade de 54,6%. Foi concluído que esses testes têm relevância diagnóstica.
Huang <i>et al.</i> (2025)	Improving Detection of CIN2+ and CIN3+ Lesions: Evaluation of E6/E7 mRNA, P16, and Ki-67, Individually and in Combination	Estudo Transversal	Avaliar o desempenho diagnóstico dos biomarcadores E6/E7 mRNA, P16 e Ki-67, analisados individualmente e em combinação, na detecção de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou superior (CIN2+)	O estudo comparou P16, Ki-67 e mRNA E6/E7. A combinação de P16 e Ki-67 demonstrou o melhor desempenho diagnóstico (Sensibilidade: 90%; Especificidade: 79,8%) para detectar CIN2+, superando os marcadores usados individualmente.
Lizarazo <i>et al.</i> (2025)	Cervical Cancer Biomarkers in Non-Cervical Samples: Emerging Tools for Diagnosis and Prognosis.	Revisão da Literatura	Discutir métodos de diagnóstico atuais e avanços recentes em biomarcadores de câncer colorretal (CC) detectados em amostras não cervicais. Enfatizando seu potencial para diagnóstico e prognóstico	A revisão avalia uma série de biomarcadores sugeridos como ferramentas alternativas e com maior eficácia. A detecção desses biomarcadores em amostras não cervicais pode ajudar a reduzir as taxas de incidência e mortalidade do CC, surgindo como uma alternativa para evitar o desconforto na coleta cervical.

Autor e ano	Título do artigo	Delineamento	Objetivo de estudo	Principais resultados
Nayar; Wilbur (2017)	The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective.	Revisão Histórica	Descrever a história, os objetivos e a evolução do Sistema Bethesda para o laudo da citologia cervical.	O Sistema Bethesda foi criado em 1988 para padronizar os laudos de citologia cervical que antes eram não reproduzíveis e desorganizados. O TBS incluiu os termos LSIL/HSIL e a categoria ambígua ASCUS. A objeção de manejar o ASCUS impulsionou pesquisas e a integração de novos testes, como o de HPV, para melhorar o diagnóstico.
Onyango <i>et al.</i> (2020)	Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review.	Revisão Sistemática	Descrever o desempenho diagnóstico de alguns ensaios selecionados para detectar neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC2+) com histologia como padrão-ouro.	O estudo avaliou o desempenho de sete biomarcadores para detectar CIN2+. O p16INK4a/ki-67 apresentou sensibilidade de 50-100% e especificidade de 39-90,4%. O estudo concluiu que, de todos os biomarcadores analisados, o ensaio p16ink4a/ki-67 como triagem para mulheres HPV positivas é o mais viável para ser implementado.
Shah <i>et al.</i> (2020)	Emerging biomarkers and clinical significance of HPV genotyping in prevention and management of cervical cancer.	Revisão da Literatura	Avaliar os biomarcadores emergentes (incluindo E6/E7 mRNA, p16ink4a e miRNAs) e a importância da genotipagem do HPV, destacando sua relevância clínica para a prevenção e o manejo do câncer de colo uterino.	Devido à falta de conscientização e programas de rastreamento populacional, a taxa de mortalidade do câncer cervical ainda é alta. O estudo indica que novos biomarcadores (como E6/E7 mRNA, p16ink4a, miRNAs) e a genotipagem avançada do HPV são clinicamente significativos e podem aumentar as perspectivas de diagnóstico precoce, melhor prognóstico e tratamento.

Autor e ano	Título do artigo	Delineamento	Objetivo de estudo	Principais resultados
Yu Li <i>et al.</i> (2019)	Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers.	Revisão da Literatura	Discutir a importância da dupla coloração p16/Ki-67 e resumir sua aplicação no rastreamento e triagem do câncer cervical e de lesões pré-cancerosas.	O estudo evidenciou que a coloração dupla p16/Ki-67 é um biomarcador alternativo com alta sensibilidade e especificidade para identificar lesões de alto grau. O artigo afirma que o p16/Ki-67 tem sensibilidade e especificidade maiores em comparação com a citologia (Papanicolaou) e o teste de HPV isolado.
Zhu <i>et al.</i> (2019)	Performance of p16/Ki-67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS.	Estudo Transversal	Avaliar o valor da imunocitoquímica p16/Ki-67 e do mRNA E6/E7 do HPV na triagem de mulheres com diagnóstico de ASCUS.	O estudo comparou os testes p16/Ki-67, mRNA E6/E7 e DNA-HPV em 300 mulheres com ASCUS. O p16/Ki-67 teve a maior especificidade (82,5%). Para detectar CIN2+ sendo superior ao teste de mRNA E6/E7 (42,7%) e ao teste de DNA-HPV (17,5%). Os autores concluíram que a imunocitoquímica p16/Ki-67 é mais promissora para esta triagem.

Legenda: ASCUS: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado; CC: Câncer de Colo Uterino; CIN: Neoplasia Intraepitelial Cervical; DNA: Ácido Desoxirribonucleico; DS: Coloração Dupla; HPV: Papilomavírus Humano; Ki-67: Antígeno Nuclear de Proliferação Celular Ki-67; mRNA: RNA mensageiro; p16: Proteína Supressora Tumoral p16.

DISCUSSÃO

O contexto histórico é crucial para a introdução dos biomarcadores moleculares. A revisão de Nayar e Wilbur (2017) apresenta que o Sistema Bethesda foi criado em 1988, com o objetivo de padronizar laudos que antes eram desorganizados e não reproduzíveis. Além desse avanço, foi introduzida a categoria diagnóstica de ASCUS (Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado). Essa categoria gerou uma grande dificuldade em manejar clinicamente o ASCUS e, com isso, foi impulsionada a inclusão de novos testes, como o de HPV, para melhorar o diagnóstico. Neste cenário, mesmo após o método tradicional limitado, houve a necessidade de marcadores ainda mais precisos.

Aprimorar a detecção precoce é uma urgência epidemiológica. O câncer cervical continua sendo o quarto câncer mais comum em mulheres globalmente, como evidenciado pela revisão de Arbyn e colaboradores (2020). O estudo comprova que a alta incidência e mortalidade em regiões com baixo e médio desenvolvimento destacam a falta de estratégias de prevenção e detecção precoce mais eficazes do que as atuais.

Diante dessa urgência, os biomarcadores moleculares, especialmente a dupla coloração p16/Ki-67, surgem como uma ótima solução. Foi avaliada por Yu Li e demais autores (2019) a eficácia desse biomarcador comparando diferentes testes em 300 mulheres com o diagnóstico de ASCUS. A pesquisa chegou à conclusão de que a imunocitoquímica p16/Ki-67 foi a mais propícia, demonstrando a maior especificidade (85,5%) quando comparada ao mRNA E6/E7 (42,7%) e ao teste de DNA-HPV (17,5%). Da mesma forma, Zhu e demais autores (2019) destacam a importância da dupla coloração, reforçando sua alta sensibilidade e especificidade na detecção de lesões de alto grau. A análise de Clarke e colaboradores (2019) foi além do diagnóstico e mostrou a significância do prognóstico do marcador. As mulheres HPV-positivas com resultado negativo para p16/Ki-67 tiveram um risco menor em 5 anos para CIN3+, sendo concluída a eficácia do marcador e a superioridade à citologia tradicional (Papanicolaou).

A precisão da dupla marcação p16/Ki-67 é o seu grande diferencial biológico. Enquanto a citologia tradicional depende da morfologia visual, esses biomarcadores identificam o problema molecular e mostram que os mecanismos falharam devido ao vírus. Isso justifica o que o estudo de Clarke e demais autores (2019) retratou sobre o valor prognóstico, pois o marcador aponta uma infecção que já rompeu os mecanismos de controle celular e não apenas a presença da infecção.

A comparação objetiva é crucial para identificar qual marcador oferece o melhor desempenho. A revisão sistemática de Derby e demais autores (2020) apontou que o teste de mRNA E6/E7 demonstra pertinência diagnóstica para a detecção de lesões de alto grau (CIN2+) e corrobora Shah e demais autores (2020) que analisam a importância clínica do mRNA E6/E7 inserido juntamente com o p16, como um biomarcador prognóstico para melhorar o prognóstico e o manejo do câncer cervical. Entretanto, o estudo transversal de Huang e colaboradores (2025) realizou a comparação dos principais biomarcadores e concluiu que a combinação p16/Ki-67 demonstrou maior desempenho diagnóstico, com sensibilidade de 90% e especificidade de 79,8% para detectar CIN2+, ultrapassando os marcadores usados de forma individual. Essa superioridade é corroborada por outras revisões, como a de Onyango e colaboradores (2020), que, após analisar diversos ensaios, concluiu que para a implementação na triagem de mulheres HPV positivas, o biomarcador de dupla marcação p16/Ki-67 é o mais eficaz.

Vale ressaltar que a análise dos estudos selecionados não se limitou apenas a estes dois marcadores. Essas mesmas revisões exploraram outros sete tipos de candidatos distintos, como, por exemplo, miRNAs e a genotipagem (Onyango *et al.*, 2020; Shah *et al.*, 2020). Porém, esse trabalho priorizou a discussão da dupla marcação, pois a literatura retratou que é a mais eficiente para a prática clínica.

Ao contrário das outras opções que ainda estão em fase de validação ou possuem um desempenho instável, o p16/Ki-67 já apresenta a potência necessária para ser utilizado.

A eficácia comprovada desses biomarcadores já se mostra visível nas orientações clínicas. O consenso de Clarke e colaboradores (2024) é um marco importante, pois recomenda oficialmente a coloração dupla (DS) p16/Ki-67 como um teste aceitável para a triagem de resultados HPV-positivos. Esta análise indica que, em relação à citologia, o uso do DS leva a uma redução no número de colposcopias desnecessárias e detecta lesões CIN3+ mais precocemente.

Nas circunstâncias da saúde pública brasileira, a implementação de um método eficiente, capaz de reduzir falsos positivos e a necessidade de procedimentos invasivos para casos que não evoluiriam para câncer, poderia criar condições mais favoráveis para os recursos do Sistema Único de Saúde (SUS). Isso auxiliaria de forma direta a importância de planejamentos mais eficazes para populações desamparadas e com acesso limitado, reduzindo as diferenças regionais apontadas por Arbyn e demais autores (2020). Como perspectiva futura, a revisão de Lizarazo e colaboradores (2025) analisa o potencial de amostras não cervicais para o diagnóstico e prognóstico. Esse avanço tem como objetivo diminuir o desconforto da coleta e ampliar a cobertura do rastreamento, impactando positivamente a saúde das mulheres.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa buscou analisar quais biomarcadores moleculares se mostram mais promissores para detecção e diagnóstico precoce do câncer de colo uterino em comparação aos métodos tradicionais. Com base na análise da literatura científica, conclui-se que a dupla marcação p16/Ki-67 se destaca como a ferramenta mais eficaz e propícia no cenário atual.

Os resultados evidenciaram que esta imunocitoquímica oferece uma forte resposta aos desafios do diagnóstico, demonstrando superioridade à citologia convencional e ao teste de HPV isolado, principalmente na triagem de casos ambíguos, como o ASCUS. Ao desenvolver maior sensibilidade e especificidade em relação a outros biomarcadores, como o mRNA E6/E7, a combinação p16/Ki-67 torna-se a opção mais admissível para refinar a triagem e fornecer um valor prognóstico fundamental para evidenciar lesões com real potencial de evolução.

Por fim, destaca-se que a implementação desses avanços não é apenas um aumento técnico, mas sim uma exigência epidemiológica. A aprovação do p16/Ki-67 em condutas clínicas atuais apresenta grande potencial para diminuir procedimentos desnecessários e melhorar o rastreamento. Visando o futuro, recomenda-se o fomento à análise desses biomarcadores em procedimentos de coleta menos invasivos, como amostras não cervicais, para ampliar a detecção, reduzir a mortalidade por câncer cervical e impactar de modo positivo a saúde da mulher.

REFERÊNCIAS

- ARBYN, M. *et al.* **Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis.** *The Lancet Global Health*, v. 8, n. 2, p. e191-e203, 2020.
- CLARKE, M. A. *et al.* Sensitivity and specificity of p16/Ki-67 co-staining for the detection of CIN2+ in a screening population. **The Journal of Pathology: Clinical Research**, v. 5, n. 2, p. 127–134, 2019.
- CLARKE, M. A. *et al.* Recommendations for Use of p16/Ki-67 Dual Stain for Management of Individuals Testing Positive for Human Papillomavirus. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 28, n. 2, 2024.
- DERBIE, A. *et al.* **HPV E6/E7 mRNA test for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review.** *Infectious Agents and Cancer*, v. 15, n. 9, 2020.
- DOORBAR, J.; EGAWA, N.; GRIFFIN, H. **Molecular biology and aetiology of HPV.** *The Lancet*, v. 385, n. 9984, p. 2139-2148, 2015.
- HUANG, Y.*et al.* Improving Detection of CIN2+ and CIN3+ Lesions: Evaluation of E6/E7 mRNA, P16, and Ki-67, Individually and in Combination. **Journal of Medical Virology**, v. 97, 2025.
- INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Rastreamento do câncer do colo do útero: Novo protocolo.** 2023. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 10 out. 2025.
- LIZARAZO, E. *et al.* Cervical Cancer Biomarkers in Non-Cervical Samples: Emerging Tools for Diagnosis and Prognosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 13, p. 6502, 2025.
- NAYAR, R.; WILBUR, D. C. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology.** 3. ed. Nova Iorque: Springer, 2015.
- NAYAR, R.; WILBUR, D. C. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective.** *Acta Cytologica*, v. 61, n. 4-5, p. 359-372, 2017.
- ONYANGO, C. G. *et al.* **Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review.** *Infectious Agents and Cancer*, v. 15, n. 68, 2020.
- SHAH, U. J. *et al.* **Emerging biomarkers and clinical significance of HPV genotyping in prevention and management of cervical cancer.** *Microbial Pathogenesis*, v. 143, p. 104131, 2020.
- VALE, D. B. F. *et al.* Análise do perfil epidemiológico de casos de câncer de colo de útero em mulheres no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 3, e-192004, 2020.

WENTZENSEN, N.; VON KNEBEL DOEBERITZ, M. Molecular markers for cervical cancer screening. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 10, p. 967–968, 2015.

YU LI, L. *et al.* Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 12, p. 2654-2660, 2019.

ZHU, Y. *et al.* **Performance of p16/Ki-67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS.** BMC Cancer, v. 19, n. 1, p. 271, 2019.