REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

RESISTÊNCIA À CISPLATINA NO CÂNCER CERVICAL: MECANISMOS MOLECULARES E DESAFIOS ASSISTENCIAIS NA REGIÃO NORTE DO BRASIL

CISPLATIN RESISTANCE IN CERVICAL CANCER: MOLECULAR MECHANISMS AND HEALTHCARE CHALLENGES IN NORTHERN BRAZIL

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 10/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794217757

Raissa Barbosa Passos[1]

Rosangela Faustino da Silva[2]

Wesley de Oliveira Nunes[3]

RESUMO

Objetivo: Analisar os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na resistência à cisplatina no câncer cervical e discutir os desafios epidemiológicos e assistenciais do tratamento na Região Norte do Brasil.

Métodos: Revisão narrativa, descritiva e exploratória da literatura indicada no trabalho de conclusão de curso, com recorte de 2021 a 2026 e consulta a PubMed, SciELO, LILACS, MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde e documentos institucionais do Ministério da Saúde e do Instituto Nacional de Câncer. Os achados foram organizados por eixos temáticos.

Resultados e discussão: A resistência foi associada a menor acúmulo intracelular de platina, maior tolerância e reparo de adutos no DNA, inibição da apoptose e da ferroptose, modulação da autofagia, sinalização PI3K/AKT/mTOR, alterações epigenéticas, RNAs não codificantes e características de células-tronco tumorais. Predominam evidências pré-clínicas para intervenções de ressensibilização, enquanto ensaios clínicos sustentam benefícios de estratégias terapêuticas específicas sem demonstrar, necessariamente, reversão direta da quimiorresistência. Na Região Norte, barreiras territoriais e organizacionais comprometem o acesso oportuno à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento.

Conclusão: O enfrentamento do câncer cervical exige a distinção entre resistência biológica e dificuldades assistenciais, com validação clínica de biomarcadores e fortalecimento da rede oncológica amazônica.

Palavras-chave: Neoplasias do colo do útero; cisplatina; resistência a medicamentos antineoplásicos; reparo do DNA; Amazônia.

ABSTRACT

Objective: To analyze cellular and molecular mechanisms

associated with cisplatin resistance in cervical cancer and discuss epidemiological and healthcare challenges in Northern Brazil.

Methods: Narrative, descriptive, and exploratory review based on the undergraduate thesis, covering publications from 2021 to 2026 retrieved from PubMed, SciELO, LILACS, MEDLINE, the Virtual Health Library, and official Brazilian health documents. Findings were organized thematically.

Results and discussion: Resistance was associated with reduced intracellular platinum accumulation, DNA lesion repair and tolerance, suppression of apoptosis and ferroptosis, autophagy modulation, PI3K/AKT/mTOR signaling, epigenetic regulation, noncoding RNAs, and cancer stem-like phenotypes. Most proposed resensitization strategies remain preclinical. Clinical trials have demonstrated benefits from selected treatments, although these do not necessarily reverse cisplatin resistance. Geographic and health-system barriers may delay diagnosis and treatment in Northern Brazil.

Conclusion: Cervical cancer control requires distinguishing tumor-related drug resistance from healthcare access barriers, while strengthening clinical biomarker validation and regional cancer care.

Keywords: Uterine cervical neoplasms; cisplatin; antineoplastic drug resistance; DNA repair; Amazon region.

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero continua representando um problema de saúde pública, apesar de sua associação com uma infecção prevenível e da disponibilidade de estratégias de vacinação, rastreamento e tratamento de lesões precursoras. A infecção persistente por genótipos oncogênicos do papilomavírus humano

(HPV), especialmente HPV-16 e HPV-18, está envolvida na carcinogênese cervical. As oncoproteínas virais E6 e E7 interferem, respectivamente, na função de p53 e na regulação mediada pela proteína do retinoblastoma, contribuindo para descontrole proliferativo e instabilidade genômica (Wei et al., 2024; Vallejo-Ruiz et al., 2024).

A distribuição da doença é desigual. O trabalho de origem apresenta estimativa de 19.310 casos novos anuais no Brasil no triênio 2026–2028, dos quais aproximadamente 2.150 ocorreriam na Região Norte, com taxa ajustada de 19,62 por 100 mil mulheres. No Amazonas e nos demais estados amazônicos, distâncias territoriais, dependência de transporte fluvial, concentração de centros especializados e dificuldades de acesso ao rastreamento e ao diagnóstico podem comprometer a continuidade da assistência (Martins et al., 2026; Oliveira et al., 2026).

O tratamento depende do estágio e das condições clínicas, envolvendo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e, em determinados cenários, imunoterapia ou tratamentos direcionados. A cisplatina permanece relevante na quimiorradioterapia concomitante do câncer cervical localmente avançado, pela formação de adutos no DNA e pela radiossensibilização. Contudo, a toxicidade e a resistência tumoral limitam a resposta em parte das pacientes, motivando a investigação de genes, proteínas e vias de sinalização associados à sensibilidade ao fármaco (Cibula et al., 2023; Forgie; Prakash; Telleria, 2022).

A resistência farmacológica não deve ser confundida com as barreiras assistenciais. A primeira corresponde a mecanismos celulares que reduzem a atividade do medicamento; as segundas

interferem nas oportunidades de diagnóstico, início e continuidade do tratamento. A articulação entre esses dois eixos justifica a presente revisão, cujo objetivo é sintetizar os mecanismos moleculares relacionados à resistência à cisplatina e discutir os desafios enfrentados por mulheres com câncer cervical na Região Norte do Brasil.

2. METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa de literatura, de natureza qualitativa, descritiva e exploratória, elaborada por condensação e reorganização temática do trabalho de conclusão de curso intitulado “Câncer cervical na Região Norte do Brasil: desafios no tratamento e mecanismos de resistência à cisplatina”. O material-base descreve consulta às bases PubMed, SciELO, LILACS, MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além de documentos do Ministério da Saúde e do Instituto Nacional de Câncer (INCA). O recorte temporal contemplou publicações entre 2021 e 2026, em português, inglês e espanhol.

Foram considerados estudos referentes à epidemiologia do câncer cervical, HPV, mecanismo de ação da cisplatina, reparo do DNA, regulação da morte celular, alterações genéticas e epigenéticas, resistência tumoral, alternativas terapêuticas e acesso à assistência na Amazônia. O protocolo descrito no texto original prevê termos como “cervical cancer”, “cisplatin resistance”, “drug resistance”, “chemoresistance” e “região Norte do Brasil”, associados aos operadores AND, OR e NOT, e a exclusão de registros duplicados ou sem relação com o tema.

Para a presente versão, as informações foram sintetizadas em cinco eixos: carcinogênese e situação epidemiológica; ação farmacológica da cisplatina; mecanismos de resistência e biomarcadores; barreiras assistenciais regionais; e estratégias terapêuticas. Os estudos clínicos foram diferenciados das investigações celulares e animais para evitar extrapolações. Por se tratar de revisão narrativa, o TCC de origem não apresenta um fluxo quantitativo completo de identificação e seleção de publicações, nem uma avaliação padronizada de risco de viés; por essa razão, não se atribuiu ao material o caráter de revisão sistemática ou metanálise.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. HPV, Carcinogênese e Contexto Epidemiológico

A infecção persistente por HPV de alto risco é elemento central na gênese do câncer cervical, embora não seja suficiente, isoladamente, para determinar transformação maligna. Em análise internacional da literatura, Wei et al. (2024) identificaram a contribuição causal de 17 genótipos, com maior fração atribuível ao HPV-16 e ao HPV-18. As proteínas E6 e E7 comprometem mecanismos de proteção do ciclo celular: E6 favorece a degradação de p53, enquanto E7 interfere na função de pRb; E5 e alterações em vias como PI3K/AKT também podem influenciar proliferação e evasão imune (Vallejo-Ruiz et al., 2024).

No contexto amazônico, Fantin et al. (2023) investigaram amostras cervicais de 102 mulheres submetidas à colposcopia em Manaus e identificaram frequências elevadas de HPV-18 e HPV-16, bem como infecções múltiplas. Esses percentuais não representam a prevalência populacional do estado, pois derivam de um grupo já

encaminhado para investigação. A distinção é importante para interpretar adequadamente o papel dos genótipos no cenário local.

Além do componente viral, persistem desigualdades no acesso à prevenção. O rastreamento organizado por teste molecular de HPV oncogênico, incorporado progressivamente às diretrizes brasileiras, busca melhorar a detecção de lesões precursoras; a confirmação de carcinoma invasivo, contudo, depende da investigação clínica e histopatológica apropriada (BRASIL, 2025). Diagnóstico tardio e dificuldades de acesso não constituem mecanismos de resistência celular, mas podem agravar o prognóstico e limitar opções de tratamento.

3.2. Ação da Cisplatina e Racional da Quimiorradioterapia

A cisplatina é um composto de platina cuja atividade antineoplásica envolve sua ativação intracelular por aquação e a formação de adutos covalentes no DNA, sobretudo em bases púricas. As ligações intrafita provocam distorções na dupla-hélice, dificultam replicação e transcrição e ativam a resposta ao dano genético. Quando os mecanismos de reparo e tolerância se mostram insuficientes, podem ocorrer interrupção do ciclo celular e morte celular programada (Forgie; Prakash; Telleria, 2022; Cecati et al., 2026).

Transportadores como CTR1 contribuem para o acesso do fármaco ao compartimento intracelular. A intensidade da resposta também depende da expressão de proteínas relacionadas ao reparo por excisão de nucleotídeos, da capacidade de neutralização redox e do balanço entre reguladores pró- e antiapoptóticos. Assim, o dano inicial ao DNA não implica morte uniforme em todos os clones

tumorais, e diferenças na biologia celular podem contribuir para quimiorresistência (Bhattacharjee et al., 2022).

Na doença localmente avançada, a quimiorradioterapia concomitante com cisplatina é uma abordagem de referência, frequentemente utilizando administração semanal de 40 mg/m² conforme diretrizes citadas no TCC. O uso deve considerar função renal, toxicidade e condições individuais. Entre os efeitos adversos relevantes estão nefrotoxicidade, neurotoxicidade e ototoxicidade, que podem limitar a intensidade terapêutica (Cibula et al., 2023; Massobrio et al., 2024).

3.3. Mecanismos Celulares da Resistência à Cisplatina

A resistência pode ser intrínseca, quando a baixa sensibilidade já existe antes da exposição, ou adquirida, após pressão seletiva do tratamento. A literatura sintetizada no TCC aponta processos interdependentes: alteração do acúmulo intracelular de platina, maior reparo ou tolerância ao dano do DNA, inibição da apoptose e mudanças metabólicas e de sinalização. A heterogeneidade dos tumores dificulta a identificação de um único marcador capaz de explicar todos os casos (Bhattacharjee et al., 2022; Eksteen et al., 2024).

A menor disponibilidade intracelular da cisplatina pode decorrer de alterações na entrada, no transporte e na eliminação de derivados do composto. Proteínas da família ABC e sistemas associados à resistência a múltiplos fármacos podem participar desse fenômeno, mas sua contribuição varia entre modelos experimentais. A associação entre P-gp/ABCB1 e resistência, por exemplo, não equivale necessariamente ao transporte direto da cisplatina

inalterada. Ao reduzir a quantidade de platina que alcança o núcleo, esses processos podem diminuir a formação de adutos (Bhattacharjee et al., 2022).

O sistema antioxidante também tem participação importante. A glutationa (GSH) pode reagir com espécies da cisplatina e atenuar o dano oxidativo. Em investigação experimental, Ma et al. (2025) relacionaram maior expressão de SLC25A10 ao transporte mitocondrial de glutationa, à manutenção de GPX4 e à resistência celular; seu silenciamento favoreceu acúmulo de espécies reativas e ferroptose. Esses achados indicam um possível alvo molecular, mas não validam uma intervenção clínica.

O reparo por excisão de nucleotídeos (NER), especialmente o complexo ERCC1-XPF, participa da remoção de lesões estruturais provocadas por adutos de platina. A maior capacidade de excisão pode reduzir a permanência das lesões citotóxicas. Alterações do sistema de reparo de incompatibilidades (MMR) e processos de síntese translesão também podem modificar o reconhecimento ou a tolerância ao dano. Du et al. (2023) reuniram 19 estudos sobre ERCC1 e encontraram resultados heterogêneos, ressaltando que sua expressão isolada ainda não constitui biomarcador clínico suficientemente padronizado.

A inibição da apoptose possibilita a sobrevivência de células geneticamente danificadas. Alterações no equilíbrio Bax/Bak e Bcl-2/Bcl-xL influenciam a permeabilização mitocondrial e a ativação de caspases. Em modelos cervicais, Li et al. (2025) relacionaram a proteína CBX2 à proliferação, a características de células-tronco tumorais e à tolerância à cisplatina e à radiação, reforçando a

participação de reguladores de cromatina e da morte celular nesse fenótipo.

Outras vias de morte e adaptação celular produzem efeitos dependentes do contexto. A ferroptose, associada à peroxidação lipídica, foi favorecida pela inibição experimental de FASN e pela redução de SLC7A11, com aumento da sensibilidade à cisplatina em células e modelos animais (WANG, X. et al., 2025). A autofagia não é exclusivamente protetora: Shen et al. (2026) observaram que a inibição de ClC-3 induziu alterações autofágicas e maior sensibilidade em modelos SiHa resistentes, por mecanismos envolvendo Akt/mTOR. Essas observações devem permanecer qualificadas como pré-clínicas.

A transição epitélio-mesenquimal (EMT) e a persistência de populações com características de células-tronco tumorais também se associam à resistência. Chen et al. (2025) descreveram o eixo MIR155HG/miR-409-3p/ZEB1 na proliferação, na EMT e na redução da sensibilidade à cisplatina. Cao, Yang e Zheng (2022) observaram enriquecimento de células ALDH-positivas após exposição ao fármaco, com efeitos experimentais do dissulfiram/cobre em subpopulações LGR5-positivas. Embora biologicamente relevantes, esses resultados não demonstram eficácia terapêutica em pacientes.

3.4. Alterações Moleculares e Potenciais Biomarcadores

As vias PI3K/AKT/mTOR, EGFR e outras redes de sinalização oferecem explicação adicional para sobrevivência e plasticidade das células resistentes. Mutações em PIK3CA foram relatadas em análises de bancos de dados e relacionadas à sensibilidade experimental ao inibidor seletivo PI3Kα alpelisibe em determinados

modelos tumorais. Entretanto, a detecção de uma alteração molecular não garante benefício clínico de uma combinação com cisplatina; a extrapolação exige ensaios controlados (Wei et al., 2023).

Em estudo experimental com células cervicais e variantes resistentes, Zhou et al. (2026) associaram caveolina-1 (CAV1) à ativação de PI3K/AKT. A redução de CAV1 e a combinação experimental de sinvastatina com cisplatina foram relacionadas a maior sensibilidade e à redução da atividade tumoral em modelos animais. Da mesma forma, Oh et al. (2023) investigaram o eixo NANOG/TRPV1/EGFR, evidenciando participação da autofagia e da sinalização de crescimento na manutenção da resistência. Essas propostas ainda requerem investigação clínica específica.

A regulação pós-transcricional é outro campo de interesse. Chen et al. (2023) relataram que o RNA circular circSYT15, transferido por exossomos, pode modular o eixo miR-503-5p/RSF1 e favorecer resistência em modelos experimentais, com amostras clínicas de um grupo limitado de participantes. Wang, R. et al. (2025) identificaram associação entre HYOU1, resposta ao tratamento e possíveis mecanismos relacionados à modificação de RNA por m6A. Em ambos os casos, o tamanho de amostra e as diferenças metodológicas limitam o uso desses achados como testes preditivos rotineiros.

Alterações epigenéticas, incluindo metilação de DNA e organização da cromatina, podem modificar a expressão de genes envolvidos em reparo e apoptose. Uma revisão mais ampla destacou seu impacto potencial na eficácia dos compostos de platina (Lumpp et al., 2024). No câncer cervical, Zhang et al. (2025) descreveram a desmetilação experimental do promotor de EphA7, com alteração da sinalização

PI3K/AKT e aumento da sensibilidade a tratamentos em modelos celulares. Trata-se de prova de conceito laboratorial, não de tecnologia validada para assistência.

Quadro 1. Síntese dos mecanismos de resistência e do nível de evidência apresentado na revisão.

Mecanismo	**Componentes investigados**	**Síntese interpretativa**
Acúmulo intracelular	CTR1, proteínas ABC e derivados de platina	Redução da exposição intracelular; evidências sobretudo experimentais.
Dano e reparo do DNA	NER/ERCC1-XPF, MMR, tolerância à lesão	Resultados mecanísticos e associações clínicas heterogêneas.
Morte celular	Bax/Bak, Bcl-2, CBX2, FASN, SLC7A11	Apoptose e ferroptose; alvos em investigação pré-clínica.
Sinalização/autofagia	PI3K/AKT/mTOR, CAV1, TRPV1, ClC-3	Efeito dependente do modelo e do contexto molecular.
Plasticidade/epigenética	MIR155HG, circSYT15, HYOU1, EphA7	Potenciais biomarcadores sem validação clínica suficiente.

Fonte: *síntese interpretativa dos estudos citados no TCC. A classificação "experimental" não equivale à eficácia clínica comprovada.*

3.5. Barreiras Assistenciais e Desigualdades na Região Norte

O câncer cervical na Região Norte é influenciado por desigualdades que se estendem do rastreamento à terapêutica. Em revisão sistemática sobre a Amazônia, Oliveira et al. (2026) identificaram barreiras geográficas, econômicas, culturais e organizacionais,

incluindo deslocamentos prolongados, demoras para agendamento, insuficiência de profissionais e dificuldade de acesso a equipamentos. Para populações ribeirinhas e residentes em municípios do interior, a dependência dos fluxos regionais de referência amplia a complexidade do seguimento.

No Amazonas, Sousa et al. (2021) avaliaram a linha de cuidado entre 2016 e 2019 e observaram que a meta de 80% de cobertura vacinal utilizada na análise não foi atingida no período. Também foram descritos déficits em procedimentos estimados como necessários, incluindo 47,20% para exames citopatológicos em 2017, 83,14% para colposcopias em 2016 e 63,60% para biópsias em 2019. Esses resultados não devem ser interpretados como valores atuais, mas revelam fragilidades históricas em diferentes etapas da investigação.

As diferenças de oportunidade persistem no começo do tratamento. Com dados do PAINEL-Oncologia relativos a 2018–2024, Müller et al. (2026) relataram chance de atraso superior na Região Norte em comparação à Sul, considerando o prazo de 60 dias. Em coorte hospitalar do Acre, Souza, Borges e Silva (2025) registraram prevalência de atraso de 34%, associada especialmente à idade e à espera por consulta especializada. Estimativas e achados observacionais devem ser interpretados à luz das limitações dos registros e das particularidades locais.

A ampliação da prevenção especializada também foi documentada. Dados administrativos da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas (2026) apontaram 5.830 atendimentos no Centro Avançado de Prevenção ao Câncer do Colo do Útero (Cepcolu) em seus dez primeiros meses. Tal serviço atua principalmente na assistência a lesões precursoras; sua produção

não pode ser confundida com o tratamento quimioterápico do carcinoma invasivo nem utilizada, isoladamente, para inferir redução de mortalidade. A expansão do atendimento deve ser acompanhada de acesso a histopatologia, estadiamento, cirurgia, radioterapia, braquiterapia e acompanhamento longitudinal.

Portanto, duas dimensões precisam ser enfrentadas em paralelo: a resistência biológica, dependente das características das células tumorais, e as desigualdades assistenciais, relacionadas à organização da rede e à garantia de acesso. A existência de novas estratégias sistêmicas não elimina a necessidade de diagnóstico oportuno, encaminhamento efetivo e continuidade do cuidado na Amazônia.

3.6. Estratégias Terapêuticas e Evidências Clínicas

A identificação dos mecanismos de resistência incentiva a investigação de intervenções combinadas. Em modelos cervicais, a associação de inibidores de PARP-1 à cisplatina aumentou a citotoxicidade e foi relacionada a alterações de expressão do fator FOS (Gupte et al., 2022). Também foram explorados inibidores de PI3Kα, o bloqueio TRPV1/EGFR, a modulação da ferroptose e intervenções sobre ClC-3 e autofagia (Wei et al., 2023; Oh et al., 2023; WANG, X. et al., 2025; Shen et al., 2026). Em conjunto, esses achados sustentam hipóteses experimentais, mas não indicam esquemas já aprovados para reverter a resistência molecular à cisplatina.

Os estudos clínicos citados no TCC oferecem um conjunto distinto de evidências: demonstram como a incorporação de terapias em determinados cenários modifica desfechos, sem necessariamente demonstrar reversão direta dos mecanismos de resistência. No

ensaio OUTBACK, a adição de quimioterapia adjuvante com carboplatina e paclitaxel após quimiorradioterapia não trouxe aumento estatisticamente significativo na sobrevida global em cinco anos em comparação ao tratamento padrão, e houve maior toxicidade (Mileshkin et al., 2023). Já o INTERLACE avaliou quimioterapia de indução seguida da quimiorradioterapia, com melhora de sobrevida em uma população selecionada, acompanhada de maior incidência de eventos adversos graves (McCormack et al., 2024).

A imunoterapia mostrou resultados importantes em cenários definidos. No KEYNOTE-A18, o pembrolizumabe associado à quimiorradioterapia melhorou a sobrevida global estimada em 36 meses entre pacientes com doença localmente avançada de alto risco, em comparação ao grupo controle, com maior incidência de eventos adversos (Lorusso et al., 2024). No KEYNOTE-826, a associação de pembrolizumabe à quimioterapia melhorou a sobrevida em câncer persistente, recorrente ou metastático em subgrupos definidos por critérios clínicos e expressão de PD-L1 (Monk et al., 2023).

O conjugado anticorpo-fármaco tisotumabe vedotina apresentou benefício em pacientes previamente tratadas com câncer cervical recorrente ou metastático, no estudo innovaTV 301, com sobrevida mediana superior à quimioterapia selecionada pelo investigador (Vergote et al., 2024). Sua atuação, entretanto, ocorre por mecanismo distinto da cisplatina. Paralelamente, a análise de DNA de HPV livre circulante é investigada como possível ferramenta prognóstica: a metanálise citada no TCC identificou elevada especificidade, mas sensibilidade limitada para detecção da doença, o que impede substituir procedimentos convencionais (Parida et al., 2026).

Quadro 2. Ensaios clínicos discutidos no trabalho de origem.

Estudo	Intervenção investigada	Principal desfecho relatado
OUTBACK (2023)	Quimioterapia adjuvante após quimiorradioterapia	SG em 5 anos: 72% versus 71%; sem diferença significativa.
INTERLACE (2024)	Indução com carboplatina/paclitaxel antes do padrão	SG em 5 anos: 80% versus 72%; maior toxicidade.
KEYNOTE-A18 (2024)	Pembrolizumabe + quimiorradioterapia em alto risco	SG estimada em 36 meses: 82,6% versus 74,8%.
KEYNOTE-826 (2023)	Pembrolizumabe + quimioterapia em doença avançada	SG mediana, PD-L1 CPS ≥ 1: 28,6 versus 16,5 meses.
innovaTV 301 (2024)	Tisotumabe vedotina após tratamento prévio	SG mediana: 11,5 versus 9,5 meses.

SG: sobrevida global. Comparações e populações seguem os estudos sintetizados no TCC; não são comparações diretas entre os ensaios.

A interpretação conjunta desses resultados exige atenção à seleção das participantes, ao estádio tumoral e à natureza das intervenções. Uma estratégia que melhora sobrevida em determinado cenário não necessariamente atua sobre as vias moleculares que promovem resistência à cisplatina. A implementação regional de tratamentos mais complexos também depende de infraestrutura, equipes multiprofissionais e continuidade assistencial, questões particularmente relevantes para pacientes residentes fora dos grandes centros urbanos.

4. CONCLUSÃO

A resistência à cisplatina no câncer cervical constitui fenômeno multifatorial, envolvendo transporte intracelular de compostos de platina, mecanismos de neutralização redox, reparo e tolerância às lesões do DNA, inibição da apoptose, modulação da ferroptose e da autofagia, além de alterações genéticas, epigenéticas e de sinalização celular. A interação entre esses processos, somada à heterogeneidade tumoral, dificulta a identificação de biomarcadores únicos e a previsão individual da resposta terapêutica.

As estratégias de ressensibilização dirigidas a vias moleculares apresentam resultados promissores em estudos celulares e animais, mas sua aplicação clínica ainda requer validação. Em paralelo, ensaios randomizados demonstram benefícios de determinadas terapias e sequências de tratamento em populações selecionadas, sem configurar, por si só, superação da resistência à cisplatina. Na Região Norte do Brasil, as barreiras geográficas, socioeconômicas e organizacionais representam desafios adicionais, distintos dos mecanismos biológicos, e podem comprometer o acesso ao cuidado oportuno.

Conclui-se que a melhoria dos resultados clínicos exige articulação entre investigação molecular, avaliação crítica da evidência terapêutica e fortalecimento das redes de prevenção, diagnóstico e tratamento oncológico. Pesquisas com populações amazônicas e estudos clínicos de biomarcadores poderão contribuir para estratégias mais adequadas à realidade regional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHATTACHARJEE, R. et al. Cellular landscaping of cisplatin resistance in cervical cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 153, artigo 113345, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero: parte I – rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV oncogênico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025.

CAO, H.-Z.; YANG, W.-T.; ZHENG, P.-S. Cytotoxic effect of disulfiram/copper on human cervical cancer cell lines and LGR5-positive cancer stem-like cells. BMC Cancer, v. 22, artigo 521, 2022.

CECATI, M. et al. Cisplatin as a xenobiotic agent: molecular mechanisms of actions and clinical applications in oncology. Journal of Xenobiotics, v. 16, n. 1, artigo 9, 2026.

CHEN, Y. et al. MIR155HG promotes metastasis and cisplatin resistance of cervical cancer cells by regulating the miR-409-3p and ZEB1 axis. Scientific Reports, v. 15, artigo 20541, 2025.

CHEN, Z. et al. Exosome-delivered circRNA circSYT15 contributes to cisplatin resistance in cervical cancer cells through the miR-503-5p/RSF1 axis. Cell Cycle, v. 22, n. 20, p. 2211–2228, 2023.

CIBULA, D. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer – update 2023. International Journal of Gynecological Cancer, v. 33, n. 5, p. 649–666, 2023.

DU, P. et al. Perspectives of ERCC1 in early-stage and advanced cervical cancer: from experiments to clinical applications. Frontiers in Immunology, v. 13, artigo 1065379, 2023.

EKSTEEN, C. et al. A review: genetic mutations as a key to unlocking drug resistance in cervical cancer. Cancer Control, v. 31, artigo 10732748241261539, 2024.

FANTIN, C. et al. High prevalence of HPV 18 and multiple infections with oncogenic HPV genotypes in women at risk of cervical cancer examined in Manaus, Brazil. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 56, artigo e12720, 2023.

FORGIE, B. N.; PRAKASH, R.; TELLERIA, C. M. Revisiting the anti-cancer toxicity of clinically approved platinating derivatives. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 23, artigo 15410, 2022.

FUNDAÇÃO CENTRO DE CONTROLE DE ONCOLOGIA DO ESTADO DO AMAZONAS. Prevenção ao colo de útero: Cepcolu efetua 5,8 mil atendimentos em dez meses. Manaus: FCecon, 12 jan. 2026.

GUPTE, R. et al. Combinatorial treatment with PARP-1 inhibitors and cisplatin attenuates cervical cancer growth through Fos-driven changes in gene expression. Molecular Cancer Research, v. 20, n. 8, p. 1183–1192, 2022.

LI, W. et al. CBX2 promotes cervical cancer cell proliferation and resistance to DNA-damaging treatment via maintaining cancer stemness. Journal of Biological Chemistry, v. 301, n. 2, artigo 108170, 2025.

LORUSSO, D. et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a

randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, v. 404, n. 10460, p. 1321–1332, 2024.

LUMPP, T. et al. Role of epigenetics for the efficacy of cisplatin. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 2, artigo 1130, 2024.

MA, C. et al. SLC25A10 promotes cisplatin resistance by inhibiting ferroptosis in cervical cancer. Cell Death Discovery, v. 11, artigo 447, 2025.

MARTINS, L. F. L. et al. Perfil epidemiológico da incidência de câncer no Brasil e regiões: estimativas para o triênio 2026–2028. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 72, n. 2, artigo e-025587, 2026.

MASSOBRIO, R. et al. New frontiers in locally advanced cervical cancer treatment. Journal of Clinical Medicine, v. 13, n. 15, artigo 4458, 2024.

MCCORMACK, M. et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. The Lancet, v. 404, n. 10462, p. 1525–1535, 2024.

MILESHKIN, L. R. et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology, v. 24, n. 5, p. 468–482, 2023.

MONK, B. J. et al. First-line pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: final overall survival results of KEYNOTE-826. Journal of Clinical Oncology, v. 41, n. 36, p. 5505–5511, 2023.

MÜLLER, N. E. W. et al. Análise do tempo de início do tratamento do câncer de colo de útero no período de 2018–2024 em mulheres entre 25 e 64 anos no Brasil. HU Revista, v. 51, p. 1–8, publicado em 14 maio 2026.

OH, S. J. et al. TRPV1 inhibition overcomes cisplatin resistance by blocking autophagy-mediated hyperactivation of EGFR signaling pathway. Nature Communications, v. 14, artigo 2691, 2023.

OLIVEIRA, M. H. R. de et al. Barriers to accessing cervical cancer screening and treatment in the Amazon Region—a systematic review. Journal of Clinical Medicine, v. 15, n. 3, artigo 1206, 2026.

PARIDA, P. et al. Diagnostic and prognostic significance of circulating HPV cfDNA in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 220, artigo 105161, 2026.

SHEN, J. et al. ClC-3 inhibition induces autophagy to reverse cisplatin resistance in cervical cancer via the Akt/mTOR pathway. Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease, v. 1872, n. 1, artigo 168030, 2026.

SOUSA, G. A. de et al. Linha de cuidado do câncer do colo do útero no Amazonas: uma análise da prevenção ao tratamento de lesões precursoras. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 67, n. 3, artigo e-161282, 2021.

SOUZA, L. R. de; BORGES, M. F. de S. O.; SILVA, I. F. da. Atrasos no início do tratamento do câncer cervical e fatores associados em uma coorte hospitalar da Amazônia Ocidental Brasileira. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 71, n. 4, artigo e-105228, 2025.

VALLEJO-RUIZ, V. et al. Molecular aspects of cervical cancer: a pathogenesis update. Frontiers in Oncology, v. 14, artigo 1356581, 2024.

VERGOTE, I. et al. Tisotumab vedotin as second- or third-line therapy for recurrent cervical cancer. The New England Journal of Medicine, v. 391, n. 1, p. 44–55, 2024.

WANG, R. et al. Overexpression of HYOU1 is associated with cisplatin resistance and may depend on m6A modification in patients with cervical cancer. Oncology Letters, v. 29, n. 2, artigo 77, 2025.

WANG, X. et al. Targeting FASN enhances cisplatin sensitivity via SLC7A11-mediated ferroptosis in cervical cancer. Translational Oncology, v. 56, artigo 102396, 2025.

WEI, F. et al. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. The Lancet, v. 404, n. 10451, p. 435–444, 2024.

WEI, Y. et al. Genomic analysis of cervical carcinoma identifies alpelisib as a therapeutic option for PIK3CA-mutant cervical carcinoma via the PI3K/AKT pathway. Journal of Medical Virology, v. 95, n. 3, artigo e28656, 2023.

ZHANG, W. et al. Targeted demethylation of the EphA7 promoter inhibits tumorigenesis via the SP1/DNMT1 and PI3K/AKT axes and

improves the response to multiple therapies in cervical cancer. Cell Death & Disease, v. 16, artigo 324, 2025.

ZHOU, Y. et al. Simvastatin restores cisplatin sensitivity by suppressing the caveolin-1-mediated PI3K/AKT signaling pathway in cisplatin-resistant cervical cancer cells. The FASEB Journal, v. 40, n. 9, artigo e71873, 2026.

---

[1] Centro Universitário FAMETRO — Curso de Bacharelado em Biomedicina, Manaus, Amazonas, Brasil.

[2] Centro Universitário FAMETRO — Curso de Bacharelado em Biomedicina, Manaus, Amazonas, Brasil.

[3] Centro Universitário FAMETRO — Curso de Bacharelado em Biomedicina, Manaus, Amazonas, Brasil.