



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO – UEMA  
CAMPUS ZÉ DOCA  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS LICENCIATURA

**BRUNO FERREIRA SOUSA**

**RNAs NÃO CODIFICANTES NO CÂNCER DE VULVA:** revisão sistemática de  
potenciais biomarcadores associados ao diagnóstico e prognóstico

Zé Doca-MA

2026

**BRUNO FERREIRA SOUSA**

**RNAs NÃO CODIFICANTES NO CÂNCER DE VULVA:** revisão sistemática de potenciais biomarcadores associados ao diagnóstico e prognóstico

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas Licenciatura da Universidade Estadual do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho

Souza, Bruno Ferreira

RNAs não codificantes no câncer de vulva: revisão sistemática de potenciais biomarcadores associados ao diagnóstico e prognóstico. / Bruno Ferreira Sousa. – Zé Doca MA, 2026.

47 f

Monografia (Graduação em Ciências Biológicas Licenciatura) - Universidade Estadual do Maranhão, Campus Zé Doca, 2026.

Orientador: Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho

1.Câncer de vulva. 2.RNAs não codificantes. 3.Biomarcadores. I.Título.

CDU: 616-006.6:611.673

**BRUNO FERREIRA SOUSA**

**RNAs NÃO CODIFICANTES NO CÂNCER DE VULVA: revisão sistemática de potenciais biomarcadores associados ao diagnóstico e prognóstico**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas Licenciatura da Universidade Estadual do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Aprovado em: 02/07/2026

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
 **JAQUELINE DINIZ PINHO**  
Data: 02/07/2026 15:09:28-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho**  
Doutora em Genética e Biologia Molecular  
Universidade Estadual do Maranhão - UEMA  
Campus Zé Doca

Documento assinado digitalmente  
 **WALLYSON ANDRÉ DOS SANTOS BEZERRA**  
Data: 03/07/2026 14:02:40-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Prof. Dr. Wallyson André dos Santos Bezerra**  
Doutor em Ciências da Saúde  
Universidade Estadual do Maranhão - UEMA  
Campus Zé Doca

Documento assinado digitalmente  
 **ANA GABRIELLY DE MELO MATOS**  
Data: 02/07/2026 16:24:41-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**Ma. Ana Gabrielly de Melo Matos**  
Mestre em saúde do adulto  
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Dedico este trabalho à minha família, pelo apoio, incentivo e presença ao longo de toda a minha trajetória acadêmica.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família, pelo apoio, pela compreensão e pelo incentivo ao longo de toda a minha trajetória acadêmica. A presença de vocês foi essencial nos momentos de dificuldade e também nas conquistas alcançadas durante essa caminhada.

À minha orientadora, Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho, agradeço pela orientação, pela paciência, pela confiança e por todo o conhecimento compartilhado durante o desenvolvimento deste trabalho. Suas contribuições foram fundamentais para a construção desta pesquisa e para o meu crescimento acadêmico.

Agradeço à Universidade Estadual do Maranhão, especialmente ao Campus Zé Doca e ao Curso de Ciências Biológicas Licenciatura, pela formação acadêmica e pelas experiências proporcionadas ao longo da graduação. Aos professores do curso, agradeço pelos ensinamentos e pelas contribuições para minha formação profissional.

Ao Grupo de Pesquisa em Saúde, agradeço pelas oportunidades de aprendizagem, pela convivência e pelas experiências que contribuíram para ampliar meu interesse pela pesquisa científica.

Aos colegas e amigos que estiveram presentes durante essa trajetória, agradeço pelo apoio, pela troca de conhecimentos e pelos momentos compartilhados ao longo da graduação.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta etapa fosse concluída.

## RESUMO

O câncer de vulva (CV) é uma neoplasia ginecológica rara, caracterizada por heterogeneidade etiológica e molecular, especialmente entre tumores associados e independentes do papilomavírus humano (HPV). Nesse contexto, os RNAs não codificantes (ncRNAs) têm sido investigados por sua participação na regulação gênica, na progressão tumoral e por seu possível uso como biomarcadores. O presente estudo teve como objetivo identificar e sintetizar as evidências disponíveis sobre ncRNAs associados ao CV, considerando sua participação biológica e seu potencial diagnóstico e prognóstico. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número CRD420261406196. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), considerando estudos publicados entre 2010 e 2025. Foram identificados 238 registros, dos quais 78 foram removidos por duplicidade. Após a triagem de 160 registros e a avaliação de 19 artigos em texto completo, oito estudos foram incluídos na síntese qualitativa. Cinco estudos tiveram os microRNAs (miRNAs) como foco principal, dois investigaram RNAs longos não codificantes (lncRNAs) e um analisou RNAs circulares (circRNAs). Entre os principais achados, a redução de miR-30c e let-7a foi relacionada ao aumento de HMGA2 e à invasividade tumoral; miR-223-5p e miR-19b-1-5p apresentaram menor expressão em tumores com metástase linfonodal; e o aumento de miR-182-5p favoreceu proliferação, migração, invasão e transição epitélio-mesenquimal (EMT). Os lncRNAs MALAT1 e MEG3 e um conjunto de miRNAs circulantes apresentaram potencial para diferenciar o carcinoma escamoso de vulva (VSCC) de amostras não tumorais ou lesões precursoras. Além disso, o eixo UCA1/miR-103a/WEE1 foi associado à resistência à cisplatina, enquanto os circRNAs apresentaram achados exploratórios relacionados aos tumores HPV positivos. Conclui-se que os ncRNAs apresentam potencial para contribuir com a caracterização biológica e clínica do CV, embora sua aplicação como biomarcadores dependa de validação em estudos maiores e independentes.

**Palavras-chave:** Câncer de vulva; RNAs não codificantes; Biomarcadores.

## ABSTRACT

Vulvar cancer (VC) is a rare gynecological neoplasm characterized by etiological and molecular heterogeneity, particularly between human papillomavirus (HPV)-associated and HPV-independent tumors. In this context, non-coding RNAs (ncRNAs) have been investigated because of their involvement in gene regulation and tumor progression and their possible use as biomarkers. This study aimed to identify and synthesize the available evidence on ncRNAs associated with VC, considering their biological roles and diagnostic and prognostic potential. A systematic literature review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) recommendations and registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under registration number CRD420261406196. Searches were performed in PubMed, Scopus, Web of Science, and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), considering studies published between 2010 and 2025. A total of 238 records were identified, of which 78 were removed as duplicates. After screening 160 records and assessing 19 full-text articles, eight studies were included in the qualitative synthesis. Five studies primarily investigated microRNAs (miRNAs), two examined long non-coding RNAs (lncRNAs), and one analyzed circular RNAs (circRNAs). Among the main findings, reduced expression of miR-30c and let-7a was related to increased HMGA2 expression and tumor invasiveness; miR-223-5p and miR-19b-1-5p showed lower expression in tumors with lymph node metastasis; and increased miR-182-5p expression promoted proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition. The lncRNAs MALAT1 and MEG3 and a set of circulating miRNAs showed potential to distinguish vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) from non-tumor samples or precursor lesions. In addition, the UCA1/miR-103a/WEE1 axis was associated with cisplatin resistance, whereas circRNAs presented exploratory findings related to HPV-positive tumors. It is concluded that ncRNAs may contribute to the biological and clinical characterization of VC, although their application as biomarkers requires validation in larger and independent studies.

**Keywords:** vulvar cancer; non-coding RNAs; biomarkers.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 01 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão ..... | 27 |
| Figura 02 - Mecanismos gerais de atuação dos ncRNAs no CV .....                      | 35 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 01 - Características gerais dos estudos incluídos .....                                                                                                               | 29 |
| Tabela 02 - Avaliação metodológica dos estudos observacionais moleculares conforme os critérios do JBI .....                                                                 | 30 |
| Tabela 03 - Avaliação metodológica do estudo com análise de desempenho diagnóstico conforme os critérios do JBI .....                                                        | 31 |
| Tabela 04 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos experimentais incluídos, com base em critérios adaptados para estudos funcionais <i>in vitro e in vivo</i> ..... | 31 |
| Tabela 05 - ncRNAs identificados, padrões de expressão, grupos de comparação e principais associações biológicas ou clínicas .....                                           | 33 |

## LISTA DE SIGLAS

AUC – área sob a curva  
CV – câncer de vulva  
circRNA – RNA circular  
circRNAs – RNAs circulares  
EMT – transição epitélio-mesenquimal  
FDA – Food and Drug Administration  
FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia  
HMGA2 – *High Mobility Group AT-hook 2*  
HPV – papilomavírus humano  
HPV16 – papilomavírus humano tipo 16  
IARC – International Agency for Research on Cancer  
JBI – Joanna Briggs Institute  
LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde  
lncRNA – RNA longo não codificante  
lncRNAs – RNAs longos não codificantes  
miRNA – microRNA  
miRNAs – microRNAs  
MMP-2 – metaloproteinase de matriz 2  
MMP-9 – metaloproteinase de matriz 9  
mRNA – RNA mensageiro  
mRNAs – RNAs mensageiros  
MTT – brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio  
NCI – National Cancer Institute  
ncRNA – RNA não codificante  
ncRNAs – RNAs não codificantes  
NGS – sequenciamento de nova geração  
p16 – proteína p16  
p53 – proteína p53  
PCR – reação em cadeia da polimerase  
PICOS – População, Intervenção/Exposição, Comparação, Desfechos e Tipo de Estudo  
PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses  
PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews  
PRTN3 – Proteinase 3  
pRb – proteína do retinoblastoma  
RNA – ácido ribonucleico  
RNA-ISH – hibridização in situ de RNA  
RNA-seq – sequenciamento de RNA  
ROC – curva característica de operação do receptor  
RT-PCR – reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa  
RT-qPCR – reação em cadeia da polimerase quantitativa com transcrição reversa  
siRNA – pequeno RNA interferente  
Smad4 – *SMAD Family Member 4*  
snoRNA – pequeno RNA nucleolar  
snoRNAs – pequenos RNAs nucleolares  
TGF- $\beta$  – fator de crescimento transformador beta  
TLDA – TaqMan Low Density Array  
TP53 – gene tumor protein p53  
VSCC – carcinoma escamoso de eulva (*vulvar squamous cell carcinoma*)

## SUMÁRIO

|          |                                                                                 |           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                         | <b>13</b> |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>                                                          | <b>15</b> |
| 2.1      | Objetivo Geral.....                                                             | 15        |
| 2.2      | Objetivos Específicos .....                                                     | 15        |
| <b>3</b> | <b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>                                                | <b>16</b> |
| 3.1      | CV: aspectos gerais, relevância clínica e epidemiológica.....                   | 16        |
| 3.2      | Carcinogênese vulvar: vias HPV-associada e HPV-independente.....                | 17        |
| 3.3      | ncRNAs: conceitos gerais e papel na regulação gênica .....                      | 18        |
| 3.4      | ncRNAs como potenciais biomarcadores diagnósticos e prognósticos .....          | 20        |
| <b>4</b> | <b>METODOLOGIA.....</b>                                                         | <b>22</b> |
| 4.1      | Caracterização do estudo .....                                                  | 22        |
| 4.2      | Pergunta de pesquisa e estratégia PICOS .....                                   | 22        |
| 4.3      | Fontes de dados e estratégia de busca.....                                      | 22        |
| 4.4      | Crítérios de elegibilidade .....                                                | 24        |
| 4.5      | Seleção dos estudos .....                                                       | 24        |
| 4.6      | Extração e organização dos dados .....                                          | 25        |
| 4.7      | Avaliação da qualidade metodológica.....                                        | 25        |
| 4.8      | Síntese dos dados .....                                                         | 25        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS .....</b>                                                         | <b>27</b> |
| 5.1      | Seleção dos estudos .....                                                       | 27        |
| 5.2      | Caracterização dos estudos incluídos .....                                      | 28        |
| 5.3      | Perfil dos ncRNAs identificados .....                                           | 32        |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>                                                          | <b>36</b> |
| 6.1      | Papel dos ncRNAs na carcinogênese do CV .....                                   | 36        |
| 6.2      | MiRNAs associados à invasividade tumoral .....                                  | 37        |
| 6.3      | ncRNAs associados à progressão clinicopatológica e à metástase linfonodal ..... | 38        |
| 6.4      | Participação dos ncRNAs na transição epitélio-mesenquimal .....                 | 39        |
| 6.5      | ncRNAs, HPV e heterogeneidade molecular no CV .....                             | 40        |
| 6.6      | Potencial dos ncRNAs como biomarcadores no CV .....                             | 41        |
| 6.7      | Limitações do estudo .....                                                      | 42        |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÃO.....</b>                                                           | <b>43</b> |
|          | <u>REFERÊNCIAS.....</u>                                                         | <u>44</u> |

## 1 INTRODUÇÃO

O CV é uma neoplasia rara que se origina nos tecidos da vulva, região correspondente à genitália externa feminina. De acordo com o National Cancer Institute (NCI, 2024), a doença ocorre quando células dessa região passam a crescer de forma descontrolada, podendo acometer estruturas como os lábios vaginais, o clitóris e a abertura vaginal. Apesar de sua baixa frequência em comparação a outros tumores ginecológicos, o CV apresenta relevância clínica por seu impacto quanto à morbidade, função sexual, qualidade de vida e sobrevida das pacientes. Estimativas do Global Cancer Observatory, da International Agency for Research on Cancer (IARC), indicam que, em 2022, ocorreram mais de 47 mil novos casos e mais de 18 mil mortes por CV no mundo, reforçando sua importância dentro da oncologia ginecológica (IARC, 2024).

O principal tipo histológico da doença é o carcinoma escamoso de vulva (VSCC, do inglês *vulvar squamous cell carcinoma*), que corresponde à maioria dos casos e constitui o foco predominante das investigações clínicas e moleculares sobre esse tumor. O manejo clínico dessa neoplasia ainda apresenta desafios, especialmente pela ausência de estratégias específicas de rastreamento populacional, pelo diagnóstico frequentemente associado a lesões sintomáticas e pela importância da avaliação histopatológica adequada das lesões suspeitas. Além disso, fatores como tamanho tumoral, profundidade de invasão, margens cirúrgicas, comprometimento linfonodal e estágio da doença influenciam diretamente o tratamento e o prognóstico das pacientes (Oonk et al., 2023; Olawaiye et al., 2025; Shylasree et al., 2025).

Além dos desafios clínicos, a carcinogênese do CV é marcada por importante heterogeneidade etiológica e molecular. Atualmente, o VSCC pode ser compreendido a partir de subtipos relacionados ao status do HPV e ao padrão molecular de proteína p53. De modo geral, os tumores HPV-associados estão relacionados à infecção por tipos oncogênicos, enquanto os tumores HPV-independentes ocorrem com maior frequência em contexto de alterações associadas ao gene *TP53* e a condições inflamatórias crônicas da pele vulvar. Essa diferenciação demonstra que o CV não constitui uma entidade biológica única, mas um grupo de tumores com trajetórias moleculares distintas e possíveis implicações diagnósticas e prognósticas (Carreras-Díez et al., 2023; Horn et al., 2024).

Diante da heterogeneidade etiológica e molecular do CV, os ncRNAs têm sido investigados por sua participação na regulação da expressão gênica e em processos relacionados à progressão tumoral. Embora não codifiquem proteínas, esses transcritos podem influenciar a proliferação, a invasão, a metástase e a resposta terapêutica. Entre as classes mais estudadas

estão os miRNAs, os lncRNAs e os circRNAs, cuja atuação em redes regulatórias tem sido descrita em diferentes neoplasias (Slack; Chinnaiyan, 2019; Eldakhakhny et al., 2024).

A partir desse potencial regulatório, os ncRNAs também vêm sendo investigados nos cânceres ginecológicos como possíveis biomarcadores diagnósticos, prognósticos e preditivos. Em especial, os miRNAs apresentam interesse por sua capacidade de regular múltiplos genes-alvo e por sua associação com processos relacionados à tumorigênese, classificação histológica, metástase e evolução clínica. Uma revisão recente aponta que os miRNAs vêm sendo estudados em tumores ovarianos, cervicais, endometriais, vaginais e vulvares, embora a produção científica ainda seja desigual entre esses tipos tumorais, com maior concentração de estudos em neoplasias mais prevalentes (Lazaridis et al., 2024).

Apesar do avanço das pesquisas sobre ncRNAs em diferentes neoplasias, o CV permanece menos explorado nesse campo. A raridade da doença, a heterogeneidade entre tumores HPV-associados e HPV-independentes, a limitação de amostras e a escassez de validação clínica dificultam a consolidação dessas moléculas como potenciais biomarcadores diagnósticos e prognósticos (Corey et al., 2023; Lazaridis et al., 2024). Nesse contexto, torna-se relevante sintetizar as evidências disponíveis sobre ncRNAs associados ao CV, considerando as classes investigadas, os padrões de expressão descritos, as funções biológicas atribuídas e as associações clínicas propostas.

Assim, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar e sintetizar as evidências disponíveis sobre ncRNAs associados ao CV, destacando seu potencial de aplicação no diagnóstico e no prognóstico.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar e sintetizar as evidências disponíveis sobre ncRNAs associados ao CV, destacando seu potencial de aplicação no diagnóstico e no prognóstico.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Identificar os tipos de ncRNAs investigados em estudos sobre CV.
- Descrever os padrões de expressão e as funções atribuídas aos ncRNAs relatados na literatura.
- Sistematizar as associações entre ncRNAs, possíveis aplicações diagnósticas e prognósticas e parâmetros clinicopatológicos do CV.
- Identificar desafios científicos e lacunas presentes nas pesquisas sobre ncRNAs no CV.

### **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 CV: aspectos gerais, relevância clínica e epidemiológica**

O CV corresponde a uma neoplasia ginecológica rara, porém de relevância clínica por seu impacto sobre morbidade, qualidade de vida, função sexual e sobrevida das pacientes. Nos Estados Unidos, o CV corresponde a aproximadamente 6% dos cânceres do sistema genital feminino. Apesar dessa baixa frequência em comparação aos tumores do colo do útero, endométrio e ovário, sua importância decorre principalmente do diagnóstico frequentemente tardio, da necessidade de tratamento cirúrgico em muitos casos e da possibilidade de comprometimento linfonodal, fator diretamente associado ao prognóstico (NCI, 2025).

Dados globais recentes estimam que, em 2022, ocorreram mais de 47 mil novos casos e mais de 18 mil mortes por CV no mundo, reforçando que, apesar de raro, esse tumor representa um problema relevante dentro da oncologia ginecológica (IARC, 2024; Bray et al., 2024).

Na América do Sul, estimativas do GLOBOCAN para 2024 indicaram 2.932 novos casos e 1.072 mortes por CV. No Brasil, foram estimados 1.635 casos novos e 566 óbitos no mesmo ano. Esses dados demonstram que, embora a doença permaneça rara no conjunto das neoplasias, apresenta ocorrência relevante no contexto regional e reforçam a necessidade de ampliar a produção de evidências epidemiológicas e moleculares em populações sul-americanas (IARC, 2026).

O VSCC representa o principal tipo histológico da doença e concentra a maior parte dos estudos clínicos, patológicos e moleculares sobre esse tumor. A abordagem clínica do CV depende de fatores como tamanho tumoral, profundidade de invasão, localização da lesão, status das margens cirúrgicas e presença de metástase linfonodal. As diretrizes atuais destacam que a avaliação adequada da extensão tumoral e dos linfonodos inguinofemorais é fundamental para o planejamento terapêutico e para a estimativa prognóstica das pacientes (Oonk et al., 2023).

A extensão da doença é classificada pelo sistema da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO), que considera o tamanho e a profundidade de invasão do tumor, o comprometimento de estruturas adjacentes, a presença de metástases em linfonodos regionais e a disseminação a distância. A classificação vigente para o CV foi revisada em 2021 (Olawaiye et al., 2021).

O prognóstico do CV varia principalmente conforme o estágio da doença e a idade das pacientes. Em um estudo retrospectivo de base populacional realizado na Alemanha, a sobrevida global em cinco anos foi de 69,5%, com menor sobrevida entre mulheres mais velhas

e com doença avançada (Mack; Hagemeier; Forner, 2024). Esses dados reforçam a importância do diagnóstico oportuno, da estratificação prognóstica e da compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na progressão tumoral, incluindo a investigação de potenciais biomarcadores.

Apesar dos avanços no manejo clínico, o CV ainda apresenta desafios importantes. Entre eles, destacam-se a heterogeneidade etiológica e molecular, a coexistência de diferentes vias de carcinogênese, a raridade da doença e a consequente limitação de grandes coortes para estudos moleculares (Corey et al., 2023). Esses fatores dificultam a consolidação de marcadores diagnósticos e prognósticos robustos, especialmente quando comparados a neoplasias ginecológicas mais prevalentes. Assim, compreender a base biológica do CV é etapa essencial para justificar a investigação de moléculas regulatórias, como os ncRNAs, no contexto da carcinogênese e da progressão tumoral.

### **3.2 Carcinogênese vulvar: vias HPV-associada e HPV-independente**

A carcinogênese do CV é marcada por heterogeneidade etiológica, histopatológica e molecular. Atualmente, o VSCC é compreendido principalmente a partir de duas vias carcinogênicas: uma associada à infecção pelo HPV de alto risco e outra independente do HPV. Essa distinção passou a ter maior relevância na classificação dos tumores do trato genital inferior, pois tumores HPV-associados e HPV-independentes podem apresentar diferenças quanto ao perfil molecular, às lesões precursoras, à idade de ocorrência e ao comportamento clínico (Höhn et al., 2021).

A via HPV-associada geralmente está relacionada à infecção persistente por tipos oncogênicos de HPV, especialmente HPV16, e ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau. Nessa via, as oncoproteínas virais E6 e E7 interferem em mecanismos fundamentais de controle do ciclo celular. A E6 promove a inativação de p53, enquanto a E7 interfere na função da proteína do retinoblastoma (pRb). A inativação da pRb provoca aumento compensatório da expressão de p16, utilizada como marcador indireto da atividade oncogênica do HPV na avaliação patológica desses tumores. Essas alterações favorecem a desregulação da proliferação celular, a instabilidade genômica e o acúmulo progressivo de alterações relacionadas à transformação maligna (Höhn et al., 2021; Oonk et al., 2023).

Por outro lado, a via HPV-independente é mais frequentemente observada em mulheres mais velhas e costuma estar associada a dermatoses vulvares crônicas, como o líquen escleroso, e à neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada. Nessa via, alterações em *p53/TP53* assumem papel central, e os tumores podem apresentar comportamento clínico distinto em

relação aos carcinomas HPV-associados. A avaliação combinada do status de HPV e do padrão de expressão de p53 tem sido proposta como estratégia relevante para refinar a classificação molecular do carcinoma escamoso vulvar e melhorar a compreensão de suas implicações prognósticas (Carreras-Diequez et al., 2023).

Além das alterações em *TP53*, os tumores HPV-independentes podem apresentar alterações em genes como *CDKN2A* e *HRAS*, relacionados ao controle do ciclo celular e à sinalização proliferativa. Entretanto, essas alterações não ocorrem de maneira uniforme e contribuem para a heterogeneidade molecular desse grupo tumoral (Williams et al., 2020; Corey et al., 2023).

Essa divisão entre tumores HPV-associados e HPV-independentes demonstra que o CV não constitui uma entidade biologicamente homogênea. Estima-se que aproximadamente 25% a 40% dos casos de VSCC sejam associados ao HPV, enquanto a maioria se desenvolve por vias independentes do vírus. A classificação molecular também permite distinguir três grupos: VSCC HPV-associado, VSCC HPV-independente com padrão anormal de p53 e VSCC HPV-independente com padrão de p53 do tipo selvagem. Nos tumores HPV-associados, a expressão difusa de p16 é utilizada como marcador indireto da atividade viral, enquanto padrões anormais de p53 nos tumores HPV-independentes geralmente estão relacionados a alterações em *TP53*. Essa estratificação contribui para a compreensão das diferenças clinicopatológicas e prognósticas entre os tumores e deve ser considerada na investigação dos ncRNAs (Williams et al., 2020; Carreras-Diequez et al., 2023; Horn et al., 2024).

### **3.3 ncRNAs: conceitos gerais e papel na regulação gênica**

Durante muito tempo, a compreensão da biologia tumoral esteve concentrada principalmente em genes codificadores de proteínas. Entretanto, o avanço das tecnologias de sequenciamento e das análises transcriptômicas demonstrou que uma parcela expressiva do genoma humano é transcrita em moléculas de RNA que não codificam proteínas, mas desempenham funções regulatórias relevantes. Esses transcritos são denominados ncRNAs, e incluem diferentes classes moleculares, como miRNAs, lncRNAs e circRNAs, além de outros pequenos RNAs regulatórios. Essas moléculas têm sido associadas à regulação da expressão gênica, à progressão tumoral, à metástase e ao potencial uso como biomarcadores diagnósticos e prognósticos em diferentes tipos de câncer (Slack; Chinnaiyan, 2019; Eldakhakhny et al., 2024).

Os ncRNAs participam da regulação gênica em múltiplos níveis, incluindo remodelamento da cromatina, controle transcricional, processamento de RNA, estabilidade de

RNAs mensageiros (mRNAs), tradução e interação com proteínas regulatórias. Essa diversidade funcional permite que essas moléculas atuem em processos celulares essenciais, como proliferação, diferenciação, apoptose, resposta ao estresse, comunicação intercelular e manutenção da identidade celular. Em condições patológicas, a desregulação da expressão ou da função dos ncRNAs pode contribuir para alterações em redes gênicas envolvidas na transformação maligna e na progressão tumoral (Tang et al., 2023; Li; Wang, 2024).

Entre os ncRNAs mais estudados na oncologia estão os miRNAs. Essas moléculas são pequenos RNAs, com aproximadamente 22 nucleotídeos, que regulam a expressão gênica principalmente no nível pós-transcricional. De modo geral, os miRNAs reconhecem sequências complementares em mRNAs-alvo e promovem repressão translacional ou degradação do transcrito, reduzindo a produção da proteína correspondente (Bartel, 2018). Por essa capacidade de modular simultaneamente múltiplos alvos, os miRNAs podem influenciar vias celulares complexas e apresentar efeitos relevantes em processos associados à carcinogênese, progressão tumoral e resposta terapêutica (Annese et al., 2020; Eldakhakhny et al., 2024).

Além dos miRNAs, os lncRNAs também exercem funções relevantes na regulação gênica. Esses transcritos apresentam tamanho superior a 200 nucleotídeos e podem atuar em diferentes níveis celulares, incluindo regulação epigenética, controle transcricional, organização da cromatina, interação com proteínas e modulação da estabilidade de outros RNAs. Pela diversidade de mecanismos de ação, os lncRNAs podem influenciar processos associados à proliferação, diferenciação, invasão, metástase e resposta terapêutica, dependendo do tecido e do contexto molecular analisado (Statello et al., 2021; Li; Wang, 2024).

Em continuidade a essas classes de ncRNAs, outra classe de interesse crescente é a dos circRNAs. Essas moléculas são formadas, em geral, por eventos de *back-splicing*, nos quais uma extremidade 3' de um éxon é ligada a uma extremidade 5' anterior, formando uma molécula circular covalentemente fechada. Essa estrutura confere maior estabilidade em comparação a muitos RNAs lineares, pois os circRNAs são menos suscetíveis à degradação por exonucleases. Além disso, podem atuar como esponjas de miRNAs, interagir com proteínas ligantes de RNA, modular a transcrição e, em alguns casos, apresentar potencial de tradução de pequenos peptídeos (Zhang et al., 2024).

A relevância dos ncRNAs na oncologia está relacionada ao fato de que o câncer resulta de alterações progressivas em mecanismos celulares fundamentais. Capacidades como proliferação sustentada, evasão da morte celular, invasão, metástase, angiogênese, instabilidade genômica e reprogramação metabólica dependem de redes regulatórias complexas. Assim, moléculas capazes de modular a expressão gênica em diferentes níveis podem contribuir tanto

para a iniciação quanto para a progressão tumoral (Hanahan, 2022). Nesse sentido, os ncRNAs passaram a ser investigados não apenas como participantes da biologia tumoral, mas também como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos.

### **3.4 ncRNAs como potenciais biomarcadores diagnósticos e prognósticos**

Biomarcadores são características mensuráveis que indicam processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas biológicas a uma exposição ou intervenção, incluindo intervenções terapêuticas. No contexto oncológico, biomarcadores moleculares podem auxiliar na detecção da doença, na classificação tumoral, na estimativa prognóstica, na predição de resposta terapêutica e no monitoramento da evolução clínica (FDA, 2016).

Entretanto, é importante diferenciar uma molécula diferencialmente expressa de um biomarcador validado. A simples diferença de expressão entre tecido tumoral e tecido não tumoral não é suficiente para estabelecer utilidade clínica; para isso, é necessário demonstrar associação consistente com parâmetros clinicopatológicos, desempenho diagnóstico, valor prognóstico ou capacidade preditiva em amostras independentes e metodologicamente robustas (Sauerbrei et al., 2018).

Entre as classes de ncRNAs com maior desenvolvimento translacional em oncologia, destacam-se os miRNAs, cuja expressão alterada tem sido associada à transformação maligna, à progressão tumoral e ao potencial uso em estratégias diagnósticas e prognósticas. Uma revisão recente indica que os perfis de expressão de miRNAs podem contribuir para a identificação de estados tumorais, a avaliação prognóstica e o desenvolvimento de painéis moleculares, embora ainda existam desafios relacionados à padronização metodológica, à validação clínica e à reprodutibilidade entre estudos (Quang; Nguyen, 2024). Além disso, estudos baseados em assinaturas de miRNAs têm demonstrado desempenho promissor na distinção entre amostras tumorais e não tumorais, inclusive em análises pan-câncer e de estágios iniciais, reforçando seu potencial como ferramentas auxiliares de detecção molecular (Wu et al., 2024; Xu et al., 2024).

No campo terapêutico, os miRNAs também têm sido investigados por sua participação na tumorigênese, na progressão tumoral e na resistência ao tratamento, o que sustenta seu interesse como alvos ou agentes terapêuticos em abordagens de oncologia de precisão (Di Martino; Tagliaferri; Tassone, 2025).

Além dos miRNAs, outros ncRNAs também têm sido investigados como biomarcadores. Os lncRNAs apresentam expressão frequentemente específica de tecido, localização celular e contexto biológico, podendo participar de mecanismos epigenéticos e transcricionais relevantes para o câncer (Statello et al., 2021). Os circRNAs, por sua vez,

apresentam estabilidade molecular elevada e podem ser detectados em tecidos, sangue, plasma, soro e vesículas extracelulares, características que ampliam seu interesse para estudos envolvendo diagnóstico, prognóstico e biópsia líquida (Zhang et al., 2024).

Em cânceres ginecológicos, os ncRNAs vêm sendo estudados em diferentes contextos, incluindo câncer cervical, ovariano, endometrial, vaginal e vulvar. Revisões recentes indicam que miRNAs, lncRNAs e circRNAs podem atuar tanto como moléculas oncogênicas quanto como supressoras tumorais, participando da regulação de processos como proliferação, apoptose, invasão, metástase, resposta imune e resistência terapêutica (Solati et al., 2023; Rezaee et al., 2023; Lazaridis et al., 2024). No entanto, a distribuição da produção científica entre os tumores ginecológicos é desigual: neoplasias mais prevalentes, como câncer de colo do útero, ovário e endométrio, concentram maior número de estudos, enquanto o CV permanece menos explorado.

Essa diferença de volume científico tem implicações importantes. Em tumores raros, como o CV, a identificação de biomarcadores enfrenta limitações relacionadas ao tamanho amostral, à baixa disponibilidade de coortes independentes, à heterogeneidade metodológica e à diversidade de plataformas utilizadas para análise molecular. Assim, a aplicação clínica dos ncRNAs no CV depende da avaliação crítica das evidências disponíveis e da confirmação dos achados em estudos independentes.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Caracterização do estudo**

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, desenvolvida com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas sobre ncRNAs associados ao CV. A revisão foi conduzida de acordo com as recomendações PRISMA 2020, contemplando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Esta revisão sistemática foi registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o registro CRD420261406196.

### **4.2 Pergunta de pesquisa e estratégia PICOS**

A pergunta norteadora da revisão foi estruturada com base na estratégia População, Intervenção/Exposição, Comparação, Desfechos e Tipo de Estudo (PICOS). A população foi constituída por mulheres diagnosticadas com CV ou por amostras biológicas e modelos experimentais relacionados à doença. A exposição correspondeu à expressão ou à participação biológica dos ncRNAs.

A comparação considerou, quando disponível, diferenças entre amostras tumorais e tecidos vulvares normais, tecidos adjacentes não tumorais, lesões benignas ou precursoras, além de comparações entre tumores HPV positivos e HPV negativos e entre grupos definidos por características clinicopatológicas. Os desfechos de interesse compreenderam parâmetros relacionados ao diagnóstico, ao prognóstico, à progressão tumoral, à resposta terapêutica e às características clinicopatológicas do CV. Quanto ao tipo de estudo, foram consideradas pesquisas originais observacionais ou experimentais com dados primários específicos para essa neoplasia.

Dessa forma, a pergunta de pesquisa foi definida da seguinte maneira: quais ncRNAs têm sido descritos na literatura científica em associação ao CV e quais evidências existem quanto ao seu papel biológico, diagnóstico ou prognóstico?

### **4.3 Fontes de dados e estratégia de busca**

A busca dos estudos foi realizada nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), selecionadas por sua abrangência na literatura biomédica, interdisciplinar e latino-americana. As buscas foram

conduzidas em 2026 e abrangeram estudos publicados entre 2010 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol.

A estratégia foi estruturada em dois blocos conceituais, um relacionado ao câncer de vulva e outro aos RNAs não codificantes. Os termos de um mesmo bloco foram combinados pelo operador booleano OR, enquanto os dois blocos foram relacionados pelo operador AND. A estratégia geral incluiu os termos vulvar cancer, vulvar carcinoma, vulvar neoplasms, vulvar squamous cell carcinoma e VSCC, combinados com non-coding RNA, ncRNA, long non-coding RNA, lncRNA, microRNA, miRNA, circRNA e snoRNA.

No PubMed, foram utilizados o descritor controlado Vulvar Neoplasms e termos livres pesquisados nos campos de título e resumo. A estratégia empregada foi:

("vulvar cancer"[Title/Abstract] OR "vulvar carcinoma"[Title/Abstract] OR "vulvar neoplasms"[MeSH Terms] OR "vulvar neoplasms"[Title/Abstract] OR "vulvar squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "VSCC"[Title/Abstract]) AND ("non-coding RNA"[Title/Abstract] OR "ncRNA"[Title/Abstract] OR "long non-coding RNA"[Title/Abstract] OR "lncRNA"[Title/Abstract] OR "microRNA"[Title/Abstract] OR "miRNA"[Title/Abstract] OR "snoRNA"[Title/Abstract] OR "circRNA"[Title/Abstract]).

Na Scopus, os termos foram pesquisados simultaneamente nos campos de título, resumo e palavras-chave, utilizando o campo TITLE-ABS-KEY:

TITLE-ABS-KEY (("vulvar cancer" OR "vulvar carcinoma" OR "vulvar neoplasms" OR "vulvar squamous cell carcinoma" OR "VSCC") AND ("non-coding RNA" OR "ncRNA" OR "long non-coding RNA" OR "lncRNA" OR "microRNA" OR "miRNA" OR "snoRNA" OR "circRNA")).

Na Web of Science, a estratégia foi aplicada ao campo Topic, representado pela sigla TS, que abrange título, resumo, palavras-chave dos autores e Keywords Plus:

TS = (("vulvar cancer" OR "vulvar carcinoma" OR "vulvar neoplasms" OR "vulvar squamous cell carcinoma" OR "VSCC") AND ("non-coding RNA" OR "ncRNA" OR "long non-coding RNA" OR "lncRNA" OR "microRNA" OR "miRNA" OR "snoRNA" OR "circRNA")).

Na LILACS, a mesma combinação conceitual foi adaptada aos recursos disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde, com pesquisa dos termos nos campos de título, resumo e assunto. Foram mantidos os dois blocos temáticos e os operadores booleanos, ajustando-se a sintaxe e os recursos de indexação próprios da plataforma.

As adaptações realizadas preservaram a equivalência temática entre as bases, mas consideraram as diferenças de indexação, de nomenclatura dos campos e de sintaxe de busca de cada plataforma. Quando disponíveis, foram aplicados os filtros referentes ao período de publicação e aos idiomas definidos nos critérios de elegibilidade.

#### **4.4 Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos artigos originais publicados em periódicos científicos que apresentassem dados primários sobre ncRNAs relacionados ao CV. Foram considerados estudos com amostras humanas, linhagens celulares, modelos animais ou análises moleculares que avaliassem a expressão, a função biológica ou a associação clínica de ncRNAs nessa neoplasia.

Também foram considerados elegíveis estudos que investigassem diferentes neoplasias ginecológicas ou carcinomas escamosos, desde que apresentassem resultados específicos, individualizados e passíveis de extração para o CV. Foram incluídos artigos publicados entre 2010 e 2025, nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Foram excluídos artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso, teses, dissertações e outros trabalhos não publicados em periódicos científicos. Também foram excluídos estudos sem dados primários, pesquisas que não avaliassem ncRNAs, trabalhos sobre outras neoplasias sem resultados específicos para o CV e estudos cujos dados referentes ao CV não pudessem ser analisados separadamente.

#### **4.5 Seleção dos estudos**

Os registros recuperados nas bases de dados foram organizados no gerenciador de referências Zotero e submetidos à remoção de duplicatas. Em seguida, a seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores, de forma independente, inicialmente pela leitura dos títulos e resumos, conforme os critérios de elegibilidade previamente definidos.

Os estudos considerados potencialmente elegíveis foram avaliados em texto completo, com atenção ao tipo de ncRNA investigado, ao modelo biológico utilizado, ao tipo de amostra, aos objetivos do estudo e à disponibilidade de resultados específicos para o CV. As divergências entre os revisores foram discutidas e os estudos foram reavaliados em conjunto até a obtenção de consenso.

#### **4.6 Extração e organização dos dados**

Dos estudos incluídos, foram extraídas informações referentes à autoria, ao ano de publicação, ao país de realização, ao tipo de estudo, ao tipo de ncRNA investigado, ao objetivo, à amostra ou ao modelo experimental, aos métodos de análise e aos principais resultados. Também foram registrados os grupos de comparação utilizados em cada estudo, como tecidos tumorais e não tumorais, lesões precursoras, tumores HPV positivos e HPV negativos ou grupos definidos por características clinicopatológicas.

Além disso, foram observadas informações relacionadas à associação com o HPV, à proliferação, à invasão, à EMT, à regulação gênica, à resistência terapêutica e ao potencial uso dos ncRNAs como biomarcadores.

#### **4.7 Avaliação da qualidade metodológica**

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos foram avaliados de acordo com o delineamento de cada pesquisa. Os estudos observacionais moleculares foram analisados com o checklist do JBI para estudos analíticos transversais, enquanto o estudo com avaliação de desempenho diagnóstico foi examinado por meio do instrumento do JBI para estudos de acurácia diagnóstica.

Para os estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, foram utilizados critérios adaptados, considerando a descrição do modelo experimental, a presença de grupos-controle, as replicações, a validade dos métodos empregados, a investigação dos mecanismos moleculares, a confirmação em diferentes modelos biológicos e a descrição de medidas de controle de viés.

Para padronizar a interpretação, a classificação foi definida com base na proporção de critérios atendidos. Estudos com 75% ou mais de respostas Sim foram classificados como de baixo risco de viés; aqueles com 50% a 74% foram classificados como de risco moderado; e os que apresentaram menos de 50% foram considerados de alto risco de viés. As respostas Não e informação pouco clara foram consideradas critérios não atendidos para essa classificação.

A avaliação foi utilizada para orientar a interpretação crítica dos resultados, sem determinar a exclusão automática dos estudos.

#### **4.8 Síntese dos dados**

A síntese dos dados foi realizada de forma qualitativa e descritiva, considerando a diversidade dos desenhos experimentais, dos tipos de ncRNAs avaliados e dos métodos

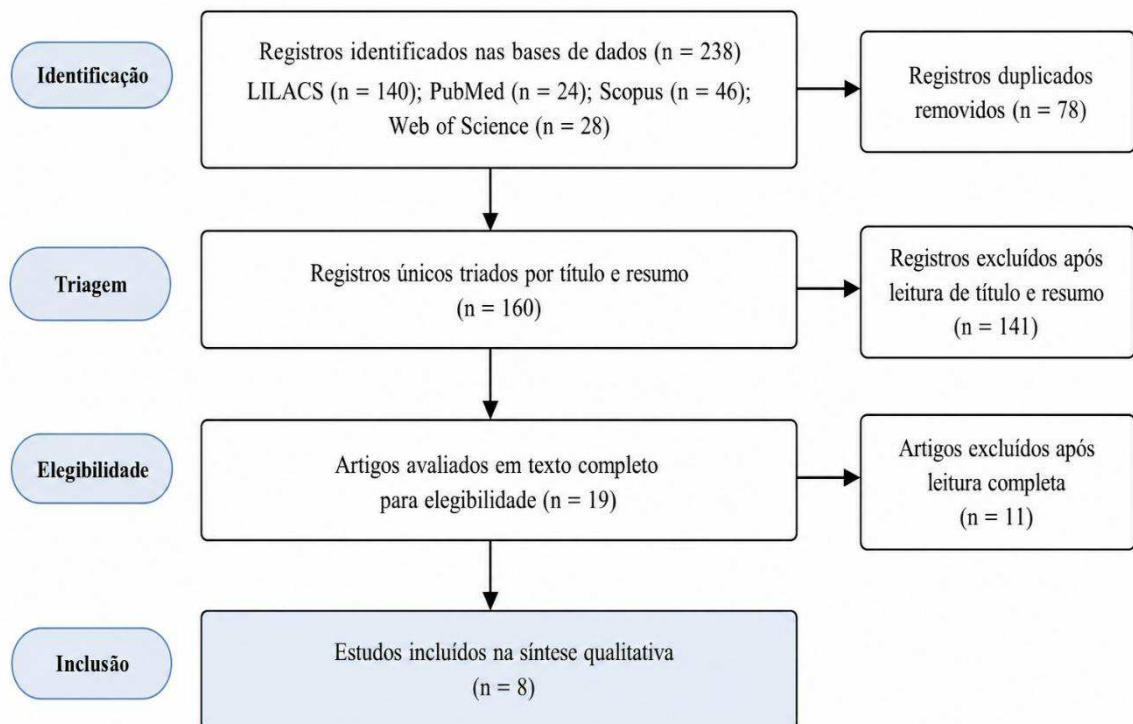
empregados nos estudos incluídos. Os achados foram agrupados conforme a classe de RNA não codificante investigada, os principais mecanismos biológicos descritos e a possível relevância clínica dos resultados.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Seleção dos estudos

As buscas realizadas nas bases de dados selecionadas identificaram inicialmente 238 registros. Após a remoção de 78 duplicatas, permaneceram 160 registros únicos para a triagem por títulos e resumos. Nessa etapa, 141 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Em seguida, 19 artigos foram avaliados em texto completo, dos quais 11 foram excluídos por não apresentarem análise direta de ncRNAs no câncer de vulva, não disponibilizarem resultados específicos para essa neoplasia ou apresentarem possível sobreposição de dados. Ao final do processo, oito estudos foram incluídos na síntese qualitativa desta revisão sistemática, conforme apresentado na Figura 01.

**Figura 01** - Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.



**Legenda:** n = número de registros ou estudos.

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2026), com base nas recomendações PRISMA 2020.

## **5.2 Caracterização dos estudos incluídos**

A Tabela 01 apresenta as características gerais dos oito estudos incluídos nesta revisão, publicados entre 2013 e 2025. Quanto às classes de ncRNAs investigadas, cinco estudos tiveram os miRNAs como foco principal, dois abordaram lncRNAs e um analisou circRNAs endógenos humanos. Em um dos estudos sobre lncRNAs, também foi avaliado um miRNA como componente do mecanismo molecular investigado.

Os trabalhos empregaram diferentes abordagens metodológicas, incluindo análise de tecidos tumorais, comparação com tecidos não tumorais ou lesões precursoras, sequenciamento de RNA, perfil de expressão molecular, ensaios funcionais em linhagens celulares, análise de exossomos, modelo animal e avaliação de miRNAs circulantes.

**Tabela 01 - Características gerais dos estudos incluídos**

| Autor/ano                  | País             | Tipo de estudo                                                             | Amostra ou modelo                                                                                                                          | Métodos de análise                                                                                                     | ncRNA avaliado                                                                |
|----------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| De Melo Maia et al. (2013) | Brasil           | Estudo molecular em amostras humanas                                       | 40 casos de VSCC, sendo 20 HPV positivos e 20 HPV negativos, e sete tecidos vulvares normais utilizados como controle                      | TLDA, RT-qPCR, genotipagem do HPV e análise bioinformática                                                             | Perfil de miRNAs                                                              |
| Agostini et al. (2016)     | Noruega          | Estudo molecular em amostras humanas                                       | Dez amostras de carcinoma escamoso de vulva e dois tecidos vulvares normais                                                                | RT-qPCR com sondas TaqMan                                                                                              | miR-30c e let-7a                                                              |
| Ni, Zhao e Ouyang (2016)   | China            | Estudo molecular e transcriptômico                                         | 16 casos de VSCC, quatro tecidos adjacentes não tumorais e 15 amostras de lesões vulvares benignas ou precursoras                          | Microarray de lncRNAs e mRNAs, RT-qPCR, análise de vias e rede de coexpressão                                          | Perfil de lncRNAs, incluindo MALAT1, MEG3, NEAT1, HOTAIR, MIR31HG e LINC00478 |
| Yang e Wu (2018)           | China            | Estudo experimental funcional in vitro                                     | Linhagem celular A431                                                                                                                      | Transfecção com miRNA mimic e siRNA, RT-qPCR, Western blot, MTT, Transwell e citometria de fluxo                       | miR-182-5p                                                                    |
| Gao et al. (2021)          | China            | Estudo translacional experimental in vitro e in vivo                       | 25 pares de tecidos tumorais e normais, fibroblastos associados ao câncer, células A431, CAL-39 e 293T e modelo xenográfico em camundongos | RT-qPCR, Western blot, CCK-8, citometria de fluxo, ensaio de luciferase, isolamento de exossomos e xenotransplante     | lncRNA UCA1 e miR-103a                                                        |
| Nunvar et al. (2021)       | República Tcheca | Estudo comparativo transcriptômico                                         | Três tumores vulvares HPV positivos, três HPV negativos e três tecidos vulvares normais, além de amostras de outros carcinomas escamosos   | Sequenciamento de pequenos RNAs por NGS, detecção de HPV, imuno-histoquímica para p16 e análise diferencial com DESeq2 | Perfil de miRNAs                                                              |
| Kolitz et al. (2022)       | Estados Unidos   | Estudo observacional retrospectivo com análise molecular e transcriptômica | 36 casos de VSCC, dos quais 23 foram submetidos a RNA-seq, e três controles vulvares                                                       | HPV RNA-ISH, PCR, imuno-histoquímica, RT-PCR e RNA-seq                                                                 | circRNAs endógenos humanos                                                    |
| Rymuza et al. (2025)       | Polônia          | Estudo transversal com avaliação diagnóstica                               | 27 pacientes com VSCC e dez pacientes com lesões vulvares precursoras incluídos na análise final                                           | TLDA, RT-qPCR, genotipagem do HPV e análise de curvas ROC e AUC                                                        | Perfil de miRNAs circulantes                                                  |

**Legenda:** AUC = área sob a curva; CCK-8 = Cell Counting Kit-8; circRNA = RNA circular; DESeq2 = software para análise de expressão diferencial; HPV = papilomavírus humano; lncRNA = RNA longo não codificante; miRNA = microRNA; mRNA = RNA mensageiro; MTT = brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio; NGS = sequenciamento de nova geração; PCR = reação em cadeia da polimerase; RNA-ISH = hibridização in situ de RNA; RNA-seq = sequenciamento de RNA; ROC = curva característica de operação do receptor; RT-PCR = reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa; RT-qPCR = reação em cadeia da polimerase quantitativa com transcrição reversa; siRNA = pequeno RNA interferente; TLDA = TaqMan Low Density Array; VSCC = carcinoma escamoso de vulva.

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2026).

A avaliação da qualidade metodológica foi organizada conforme a natureza dos estudos incluídos. Os estudos observacionais baseados na comparação molecular de amostras humanas foram avaliados por meio do checklist do JBI para estudos analíticos transversais. O estudo voltado à avaliação de desempenho diagnóstico e os estudos experimentais foram analisados separadamente, utilizando critérios compatíveis com seus respectivos delineamentos.

**Tabela 02** - Avaliação metodológica dos estudos observacionais moleculares conforme os critérios do JBI

| Referência                 | Q1  | Q2  | Q3  | Q4  | Q5  | Q6  | Q7  | Q8  | Total (Sim) | Risco de viés |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------|---------------|
| De Melo Maia et al. (2013) | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | U   | Sim | Sim | 7           | Baixo         |
| Agostini et al. (2016)     | U   | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Sim | Sim | 5           | Moderado      |
| Ni, Zhao e Ouyang (2016)   | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | 7           | Baixo         |
| Nunvar et al. (2021)       | U   | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | 7           | Baixo         |
| Kolitz et al. (2022)       | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | U   | Sim | Sim | 7           | Baixo         |

**Legenda:** Sim = critério atendido; Não = critério não atendido; U = informação pouco clara. Q1 = critérios de inclusão claramente definidos; Q2 = participantes e contexto descritos detalhadamente; Q3 = exposição ou variável principal mensurada de forma válida e confiável; Q4 = critérios objetivos utilizados para caracterizar a condição estudada; Q5 = fatores de confusão identificados; Q6 = estratégias utilizadas para lidar com fatores de confusão; Q7 = desfechos mensurados de forma válida e confiável; Q8 = análise estatística apropriada.

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2026), com base nos instrumentos de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute e nos estudos incluídos na revisão.

De modo geral, os estudos observacionais apresentaram descrição adequada das amostras, utilização de métodos moleculares reconhecidos e análises estatísticas compatíveis com seus objetivos. De Melo Maia et al. (2013), Ni, Zhao e Ouyang (2016), Nunvar et al. (2021) e Kolitz et al. (2022) foram classificados como de baixo risco de viés. Agostini et al. (2016) apresentou risco moderado, principalmente em razão do número reduzido de amostras e da ausência ou descrição insuficiente do controle de possíveis fatores de confusão.

**Tabela 03** - Avaliação metodológica do estudo com análise de desempenho diagnóstico conforme os critérios do JBI

| Referência           | Q1 | Q2  | Q3 | Q4 | Q5  | Q6  | Q7  | Q8  | Q9 | Q10 | Total (Sim) | Risco de viés |
|----------------------|----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-------------|---------------|
| Rymuza et al. (2025) | U  | Não | U  | U  | Não | Sim | Sim | Sim | U  | Não | 3           | Alto          |

**Legenda:** Sim = critério atendido; Não = critério não atendido; U = informação pouco clara. Q1 = amostra consecutiva ou aleatória; Q2 = delineamento do tipo caso-controle evitado; Q3 = exclusões inadequadas evitadas; Q4 = resultados do teste índice interpretados sem conhecimento do padrão de referência; Q5 = limiar diagnóstico previamente especificado; Q6 = padrão de referência adequado para classificar a condição; Q7 = padrão de referência interpretado sem conhecimento do teste índice; Q8 = mesmo padrão de referência utilizado para todos os participantes; Q9 = intervalo adequado entre o teste índice e o padrão de referência; Q10 = todos os participantes incluídos na análise.

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2026).

O estudo de Rymuza et al. (2025) foi classificado como de alto risco de viés. Embora tenha utilizado diagnóstico histopatológico e métodos padronizados para a quantificação de miRNAs circulantes, apresentou caráter exploratório, tamanho amostral reduzido, exclusão de três amostras por falha na normalização e ausência de validação em coorte independente. Além disso, apesar dos valores de AUC apresentados, não foram informados sensibilidade, especificidade ou pontos de corte clínicos. Dessa forma, os resultados foram mantidos na síntese, mas devem ser interpretados como evidências preliminares de potencial diagnóstico.

**Tabela 04** - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos experimentais incluídos, com base em critérios adaptados para estudos funcionais *in vitro* e *in vivo*

| Referência        | Q1  | Q2  | Q3  | Q4  | Q5  | Q6  | Q7  | Total (Sim) | Risco de viés |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------|---------------|
| Yang e Wu (2018)  | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | 5           | Moderado      |
| Gao et al. (2021) | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | U*  | 6           | Baixo         |

**Legenda:** Sim = critério atendido; Não = critério não atendido; U\* = informação pouco clara; Q1 = objetivo e modelo experimental claramente descritos; Q2 = utilização de grupos-controle adequados; Q3 = procedimentos e replicações experimentais descritos; Q4 = desfechos avaliados por métodos válidos e reprodutíveis; Q5 = mecanismo molecular investigado por ensaios de validação; Q6 = confirmação dos resultados em mais de um modelo biológico; Q7 = descrição de randomização,

cegamento ou cálculo amostral.

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2026).

A avaliação metodológica dos estudos experimentais demonstrou adequada descrição dos procedimentos e consistência entre os objetivos, métodos e resultados. Yang e Wu (2018) utilizaram apenas uma linhagem celular e não apresentaram validação clínica ou em outro modelo biológico, resultando em risco moderado de viés. Gao et al. (2021) apresentou maior abrangência metodológica, com tecidos humanos, fibroblastos associados ao câncer, duas linhagens celulares e modelo animal, além da validação funcional do eixo UCA1/miR-103a/*WEE1*. Contudo, algumas medidas de controle de viés experimental não foram descritas com clareza.

### **5.3 Perfil dos ncRNAs identificados**

Na Tabela 05, estão sintetizados os ncRNAs investigados nos oito estudos incluídos e seus principais achados biológicos ou clinicopatológicos. Houve predomínio de miRNAs, avaliados em cinco estudos, enquanto dois trabalhos investigaram lncRNAs e um analisou circRNAs. As alterações identificadas foram relacionadas à metástase linfonodal, invasão vascular, estadiamento tumoral, EMT, status HPV, resistência à cisplatina e diferenciação entre VSCC e lesões precursoras. Também foram observadas evidências de potencial diagnóstico para lncRNAs e miRNAs circulantes, embora os resultados ainda apresentem caráter exploratório.

**Tabela 05** - ncRNAs identificados, padrões de expressão, grupos de comparação e principais associações biológicas ou clínicas

| ncRNA        | Classe | Padrão de expressão | Grupo de comparação                                                  | Associação biológica ou clínica                                                | Estudo                     |
|--------------|--------|---------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| miR-30c      | miRNA  | ↓                   | Carcinoma escamoso de vulva vs tecido vulvar normal                  | Relação inversa com HMGA2 e possível participação na invasividade tumoral      | Agostini et al. (2016)     |
| let-7a       | miRNA  | ↓                   | Carcinoma escamoso de vulva vs tecido vulvar normal                  | Regulação negativa de HMGA2                                                    |                            |
| miR-223-5p   | miRNA  | ↓                   | Tumores com metástase linfonodal vs tumores sem metástase linfonodal | Associação com metástase linfonodal                                            | De Melo Maia et al. (2013) |
| miR-19b-1-5p | miRNA  | ↓                   | Presença vs ausência de metástase linfonodal ou invasão vascular     | Associação com metástase linfonodal e invasão vascular                         |                            |
| miR-100-3p   | miRNA  | ↓                   | Tumores com invasão vascular vs tumores sem invasão vascular         | Associação com invasão vascular                                                |                            |
| miR-519b     | miRNA  | ↑                   | Estádios FIGO avançados vs estádios iniciais                         | Associação com estadiamento FIGO avançado                                      |                            |
| miR-133a     | miRNA  | ↑                   | Estádios FIGO avançados vs estádios iniciais                         | Associação com estadiamento FIGO avançado                                      |                            |
| miR-1274b    | miRNA  | ↑                   | Tumores HPV positivos vs tumores HPV negativos                       | Associação com o status HPV                                                    |                            |
| NEAT1        | lncRNA | ↑                   | VSCC vs amostras não tumorais e lesões benignas ou precursoras       | Associação com metástase linfonodal                                            | Ni, Zhao e Ouyang (2016)   |
| MALAT1       | lncRNA | ↓                   | VSCC vs amostras não tumorais e lesões benignas ou precursoras       | Potencial discriminatório entre VSCC e amostras não tumorais, com AUC de 0,839 |                            |
| MEG3         | lncRNA | ↓                   | VSCC vs amostras não tumorais e lesões benignas ou precursoras       | Potencial discriminatório entre VSCC e amostras não tumorais, com AUC de 0,707 |                            |
| LINC00478    | lncRNA | ↓                   | VSCC vs amostras não tumorais e lesões benignas ou precursoras       | Associação com diferenciação tumoral                                           |                            |

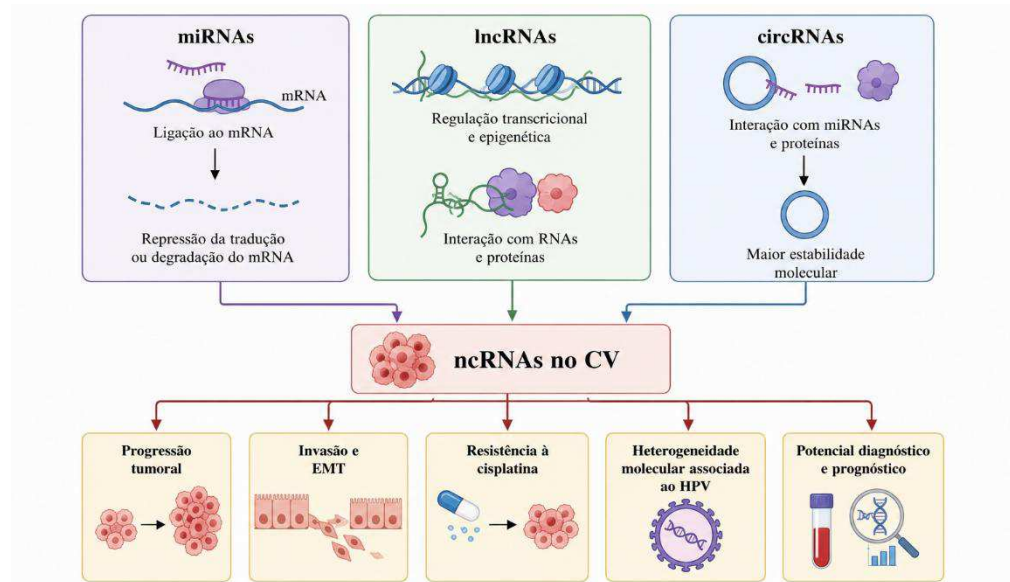
|                                                           |          |   |                                                                            |                                                                                  |                      |
|-----------------------------------------------------------|----------|---|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| MIR31HG                                                   | lncRNA   | ↑ | VSCC vs amostras não tumorais e lesões benignas ou precursoras             | Associação com diferenciação tumoral                                             |                      |
| miR-182-5p                                                | miRNA    | ↑ | Células A431 transfetadas com miR-182-5p mimic vs controle negativo        | Aumento da proliferação, migração, invasão e EMT por regulação negativa de Smad4 | Yang e Wu (2018)     |
| UCA1                                                      | lncRNA   | ↑ | Tecidos de VSCC vs tecidos normais pareados                                | Aumento da resistência à cisplatina e do crescimento tumoral                     | Gao et al. (2021)    |
| miR-103a                                                  | miRNA    | ↓ | Tecidos de VSCC vs tecidos normais pareados                                | Participação na regulação da quimiorresistência por meio de WEE1                 |                      |
| miR-451a                                                  | miRNA    | ↓ | Tumores vulvares HPV positivos vs tecido vulvar normal                     | Ausência de um perfil conservado de miRNAs relacionado ao HPV                    | Nunvar et al. (2021) |
| circRNAs endógenos                                        | circRNAs | ↑ | Tumores HPV positivos vs tumores HPV negativos                             | Diferenciação molecular entre tumores HPV positivos e negativos                  | Kolitz et al. (2022) |
| miR-145-5p, miR-221-3p, miR-152, miR-199a-3p e miR-342-3p | miRNAs   | ↑ | Plasma de pacientes com VSCC vs plasma de pacientes com lesões precursoras | Potencial para diferenciar VSCC de lesões precursoras, com AUC entre 0,94 e 0,99 | Rymuza et al. (2025) |

**Legenda** ↑ = expressão aumentada no primeiro grupo em relação ao segundo; ↓ = expressão reduzida no primeiro grupo em relação ao segundo; AUC = área sob a curva; circRNA = RNA circular; EMT = transição epitélio-mesenquimal; FIGO = Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; HPV = papilomavírus humano; lncRNA = RNA longo não codificante; miRNA = microRNA; VSCC = carcinoma escamoso de vulva.

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2026).

A Figura 02 apresenta uma síntese dos mecanismos gerais pelos quais diferentes classes de ncRNAs podem participar da regulação gênica, da progressão tumoral, da resposta terapêutica e do potencial uso como biomarcadores no CV.

**Figura 02** - Mecanismos gerais de atuação dos ncRNAs no CV.



**Nota:** Nos estudos incluídos, miRNAs e lncRNAs foram relacionados à progressão tumoral; miRNAs, à invasão e à EMT; lncRNAs e miRNAs, à resistência à cisplatina; circRNAs, à heterogeneidade molecular associada ao HPV; e miRNAs e lncRNAs, ao potencial diagnóstico e prognóstico.

**Legenda:** circRNA = RNA circular; HPV = papilomavírus humano; lncRNA = RNA longo não codificante; miRNA = microRNA; mRNA = RNA mensageiro; ncRNA = RNA não codificante.

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2026), com base nos estudos incluídos.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Papel dos ncRNAs na carcinogênese do CV

Os resultados desta revisão demonstram que diferentes classes de ncRNAs apresentam alterações em amostras e modelos relacionados ao CV. Os estudos compararam tecidos tumorais com tecidos vulvares normais, tecidos adjacentes não tumorais e lesões benignas ou precursoras, além de analisarem diferenças entre tumores HPV positivos e negativos e miRNAs circulantes no plasma. Também foram investigados efeitos funcionais em modelos celulares e animais, envolvendo proliferação, migração, invasão, EMT e resistência à cisplatina. Embora os miRNAs tenham permanecido como a classe mais investigada, os estudos sobre lncRNAs e circRNAs endógenos ampliaram o panorama molecular da doença. Em conjunto, esses achados indicam que os ncRNAs podem atuar em diferentes dimensões da biologia tumoral do CV, tanto em processos associados à progressão da doença quanto em possíveis aplicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas.

Esse conjunto de achados está de acordo com a literatura sobre cânceres ginecológicos, na qual miRNAs, lncRNAs e circRNAs são descritos como reguladores de genes e vias relacionados à proliferação, apoptose, invasão, metástase e resposta terapêutica. A atuação dessas moléculas pode variar conforme o tipo tumoral, o tecido de origem e os alvos moleculares envolvidos, permitindo que apresentem funções oncogênicas ou supressoras tumorais em diferentes contextos (Solati et al., 2023; Rezaee et al., 2023; Lazaridis et al., 2024).

No CV, os perfis de expressão também parecem refletir a heterogeneidade da doença. De Melo Maia et al. (2013) identificaram diferenças entre tumores, tecidos não tumorais e grupos definidos pelo status HPV. Entretanto, Nunvar et al. (2021) observaram que a expressão dos miRNAs esteve mais relacionada à localização anatômica e ao tipo de tecido do que à presença isolada do HPV. De forma complementar, Koltz et al. (2022) identificaram maior expressão global de circRNAs endógenos em tumores HPV positivos. Esses resultados indicam que o efeito do HPV sobre os ncRNAs não ocorre de maneira uniforme e pode depender do contexto molecular do tumor. Essa interpretação é compatível com evidências descritas em outros tumores HPV-associados, nos quais a infecção viral e as oncoproteínas E6/E7 podem modular a expressão de ncRNAs, embora os perfis observados variem conforme o sítio anatômico, o tipo tumoral, a fonte da amostra e os mecanismos regulatórios envolvidos (Bañuelos-Villegas et al., 2021; Guo et al., 2023).

A distribuição geográfica dos estudos incluídos também deve ser considerada na

interpretação dos resultados. As pesquisas foram realizadas no Brasil, na Noruega, na China, na República Tcheca, nos Estados Unidos e na Polônia, com maior concentração de estudos provenientes da China e apenas um trabalho desenvolvido na América do Sul. Essa distribuição limita a comparação entre populações e a generalização dos perfis moleculares identificados. Estudos anteriores demonstraram variação geográfica na frequência de HPV em carcinomas vulvares, mas essa diferença não permite atribuir diretamente os padrões de expressão dos ncRNAs à prevalência regional do vírus, pois os estudos incluídos utilizaram amostras, critérios de classificação e métodos moleculares distintos. Assim, a influência da localização geográfica e do status HPV sobre a expressão dos ncRNAs ainda precisa ser investigada em coortes multicêntricas e metodologicamente comparáveis (Faber et al., 2017).

Os estudos que compararam diferentes condições histopatológicas identificaram variações na expressão dos ncRNAs. MALAT1 e MEG3 apresentaram expressão reduzida em amostras de VSCC quando comparadas a tecidos não tumorais e lesões vulvares benignas ou precursoras (Ni; Zhao; Ouyang, 2016). De forma semelhante, miRNAs circulantes apresentaram expressão aumentada no plasma de pacientes com VSCC em comparação às pacientes com lesões precursoras (Rymuza et al., 2025). Gao et al. (2021) também observaram aumento de UCA1 em tecidos tumorais e demonstraram sua participação na resistência à cisplatina em modelos experimentais. Mais do que indicar alterações isoladas de expressão, esses achados sugerem que os ncRNAs podem participar de diferentes momentos da biologia tumoral do CV, desde a distinção entre condições precursoras e tumorais até mecanismos associados ao crescimento tumoral e à resposta ao tratamento. No entanto, pela diversidade de amostras, métodos e objetivos entre os estudos, essas evidências ainda devem ser interpretadas como hipóteses biológicas e clínicas que precisam de validação em coortes independentes.

## **6.2 MiRNAs associados à invasividade tumoral**

A invasividade tumoral corresponde à capacidade das células neoplásicas de atravessar estruturas locais, infiltrar tecidos adjacentes e adquirir maior mobilidade. Esse processo envolve alterações na adesão celular, na interação com a matriz extracelular e em vias relacionadas à migração, contribuindo para a progressão e a disseminação tumoral (Ma et al., 2024).

No CV, Agostini et al. (2016) observaram redução da expressão de miR-30c e let-7a, acompanhada pelo aumento de HMGA2. A relação inversa entre esses miRNAs e HMGA2

sugere perda de regulação pós-transcricional e possível participação na aquisição de características mais invasivas. Entretanto, como o estudo analisou um número reduzido de amostras, esse mecanismo ainda necessita de confirmação funcional e validação em grupos maiores.

Em investigação específica sobre o CV, *HMGA2* e *PRTN3* foram apontadas como proteínas envolvidas na progressão do carcinoma escamoso vulvar. Esse resultado sustenta a hipótese de participação de *HMGA2* no comportamento agressivo da doença, embora as evidências permaneçam limitadas (Fatafska et al., 2020).

Em diferentes tipos de câncer, a regulação de *HMGA2* por miRNAs tem sido relacionada ao crescimento tumoral, à invasão, à metástase e à resposta terapêutica. A perda de miRNAs capazes de controlar sua expressão pode favorecer a manutenção de vias moleculares associadas à progressão maligna (Hashemi et al., 2023). De forma semelhante, miR-30c tem sido descrito como participante de processos tumorais distintos, podendo atuar de acordo com o tecido e os alvos moleculares envolvidos (Han et al., 2020).

*HMGA2* também está relacionado à EMT, processo que favorece a perda de características epiteliais e a aquisição de maior capacidade migratória e invasiva pelas células tumorais. Dessa forma, o eixo miR-30c/let-7a/*HMGA2* representa um mecanismo plausível de participação dos ncRNAs na invasividade do carcinoma escamoso vulvar, mas ainda necessita de confirmação funcional e validação em amostras clínicas maiores (Ma et al., 2024).

### **6.3 ncRNAs associados à progressão clinicopatológica e à metástase linfonodal**

Os estudos incluídos mostraram que alterações na expressão de determinados ncRNAs ocorreram em tumores com características clinicopatológicas associadas à maior progressão da doença. De Melo Maia et al. (2013) observaram menor expressão de miR-223-5p e miR-19b-1-5p em tumores com metástase linfonodal. A redução de miR-100-3p e miR-19b-1-5p esteve associada à invasão vascular, enquanto o aumento de miR-519b e miR-133a foi observado em estágios FIGO mais avançados. Em conjunto, esses achados sugerem que o perfil de miRNAs pode acompanhar mudanças relacionadas à progressão clinicopatológica do CV, embora ainda não permita estabelecer marcadores prognósticos independentes.

O comprometimento linfonodal está entre os principais fatores prognósticos no carcinoma vulvar. A identificação de miRNAs que variam conforme a presença de disseminação linfática pode ajudar a esclarecer os mecanismos da progressão tumoral e, futuramente, contribuir para a estratificação de risco das pacientes. Essa possibilidade, porém,

depende da confirmação dos resultados em populações maiores e com controle adequado das variáveis clínicas (Oonk et al., 2023; Lazaridis et al., 2024).

Entre os lncRNAs, NEAT1 apresentou variação conforme a presença de metástase linfonodal, enquanto LINC00478 e MIR31HG diferiram de acordo com a diferenciação tumoral (Ni; Zhao; Ouyang, 2016). Esses resultados ampliam a discussão para além dos miRNAs e mostram que os lncRNAs podem integrar redes regulatórias envolvidas no comportamento tumoral. Em diferentes neoplasias, essas moléculas participam do controle transcricional, da proliferação, da invasão e da metástase, com efeitos dependentes do tecido e do contexto molecular analisado (Statello et al., 2021; Rezaee et al., 2023).

Em conjunto, os achados sugerem que alterações em miRNAs e lncRNAs podem acompanhar características de maior agressividade no VSCC. Contudo, as associações foram identificadas em amostras reduzidas e sem validação externa, o que limita sua aplicação prognóstica. Assim, essas moléculas devem ser consideradas candidatas para estudos futuros, e não marcadores clínicos já estabelecidos.

#### **6.4 Participação dos ncRNAs na transição epitélio-mesenquimal**

Yang e Wu (2018) demonstraram que a expressão aumentada de miR-182-5p favoreceu a proliferação, a migração e a invasão de células de carcinoma escamoso vulvar, além de reduzir a expressão de Smad4. Esses resultados relacionam diretamente a alteração de um miRNA a mecanismos funcionais envolvidos na progressão tumoral.

A EMT consiste na perda de características epiteliais, como adesão e organização celular, acompanhada pela aquisição de propriedades mesenquimais que favorecem motilidade e invasividade. No estudo incluído, a superexpressão de miR-182-5p esteve associada à redução de E-caderina e ao aumento de N-caderina, vimentina, MMP-2 e MMP-9, padrão compatível com a aquisição de um fenótipo mais invasivo (Yang; Wu, 2018).

O envolvimento de miR-182-5p em fenótipos tumorais agressivos também foi descrito em outras neoplasias. No câncer de pulmão de não pequenas células, esse miRNA foi associado à metástase e à EMT; em células de câncer de próstata, sua expressão esteve ligada à modulação de vias envolvidas na migração e na invasão (Yang et al., 2021; Souza et al., 2022). Esses resultados indicam que sua atuação pode ser compartilhada entre diferentes tipos tumorais, embora dependa do contexto celular e dos alvos regulados.

Smad4 participa da via TGF- $\beta$ /Smad, relacionada à plasticidade celular, à migração e à progressão tumoral. Alterações em sua expressão também têm sido associadas a

características mesenquimais em outros carcinomas escamosos (Katsuno; Derynck, 2021; Bette et al., 2024; Mozalbat et al., 2025). Entretanto, como o estudo de Yang e Wu (2018) utilizou somente uma linhagem celular, o eixo miR-182-5p/Smad4 ainda precisa ser validado em amostras clínicas e em outros modelos de carcinoma vulvar.

### **6.5 ncRNAs, HPV e heterogeneidade molecular no CV**

Os estudos incluídos indicam que a relação entre ncRNAs e HPV no câncer de vulva é complexa e não pode ser explicada por um único perfil molecular. De Melo Maia et al. (2013) identificaram miRNAs diferencialmente expressos entre tumores HPV positivos e negativos. Entretanto, Nunvar et al. (2021) observaram ampla desregulação de miRNAs nos tumores vulvares HPV negativos, enquanto nos tumores HPV positivos apenas miR-451a apresentou redução significativa. Esses resultados sugerem que o status HPV influencia a expressão dos ncRNAs, mas não determina sozinho o perfil molecular do tumor.

A ausência de um conjunto conservado de miRNAs entre diferentes carcinomas HPV-associados reforça a importância do tecido de origem e do contexto tumoral. No estudo de Nunvar et al. (2021), a expressão dos miRNAs esteve mais relacionada à localização anatômica e ao tipo de tecido do que à presença do vírus. Dessa forma, alterações atribuídas ao HPV em outros carcinomas escamosos não podem ser diretamente transferidas para o VSCC.

Os circRNAs também contribuíram para a caracterização molecular dos tumores. Kolitz et al. (2022) identificaram maior expressão global de circRNAs endógenos nos casos HPV positivos em comparação aos HPV negativos, demonstrando diferenças transcriptômicas entre esses subgrupos. Entretanto, o estudo não realizou validação funcional capaz de esclarecer se essas moléculas participam diretamente dos mecanismos relacionados ao HPV. Dessa forma, os resultados devem ser interpretados como achados exploratórios e geradores de hipóteses, sem permitir estabelecer relações causais ou valor prognóstico para os circRNAs no VSCC.

Esses achados dialogam com a classificação atual do VSCC em vias HPV-associada e HPV-independente, que apresentam diferenças etiológicas, moleculares e clinicopatológicas. Essa diferenciação também é sustentada por análises genômicas que identificaram perfis moleculares distintos entre carcinomas vulvares HPV positivos e negativos, incluindo alterações potencialmente relevantes para a seleção de estratégias terapêuticas (Williams et al., 2020; Corey et al., 2023). Nesse contexto, os ncRNAs podem contribuir para caracterizar a heterogeneidade molecular da doença, especialmente quando analisados em conjunto com HPV, p16 e p53. Contudo, ainda são necessários estudos com maior número de casos e

estratificação molecular adequada para esclarecer quais alterações estão diretamente relacionadas ao vírus e quais refletem características próprias do tecido e do tumor.

## **6.6 Potencial dos ncRNAs como biomarcadores no CV**

Os estudos incluídos indicam que os ncRNAs apresentam potencial para diferentes aplicações clínicas no câncer de vulva, principalmente na distinção entre amostras tumorais e não tumorais, na associação com características de progressão e na avaliação da resposta ao tratamento. Entretanto, os resultados disponíveis ainda correspondem a evidências iniciais e não permitem considerar essas moléculas biomarcadores validados.

No campo diagnóstico, MALAT1 e MEG3 apresentaram capacidade de diferenciar amostras de VSCC de tecidos não tumorais, com melhor desempenho observado para MALAT1 (Ni; Zhao; Ouyang, 2016). De forma semelhante, Rymuza et al. (2025) identificaram miRNAs circulantes com valores elevados de AUC na distinção entre pacientes com VSCC e lesões precursoras, com destaque para miR-145-5p e miR-221-3p. A análise em plasma representa uma possibilidade relevante por utilizar uma abordagem minimamente invasiva, mas ainda depende de validação em coortes independentes e da definição de sensibilidade, especificidade e pontos de corte clínicos.

No campo prognóstico, as associações entre miRNAs e lncRNAs com metástase linfonodal, invasão vascular, diferenciação e estadiamento sugerem que essas moléculas podem refletir comportamentos tumorais mais agressivos. No entanto, a maioria dessas relações foi identificada em amostras reduzidas e sem análises de validação externa. Por isso, os ncRNAs devem ser interpretados como candidatos complementares à avaliação histopatológica e aos marcadores moleculares já utilizados na classificação do VSCC.

A cisplatina pode ser utilizada como agente radiosensibilizante na quimiorradioterapia do CV, especialmente em casos localmente avançados. Entretanto, a raridade da doença limita a produção de evidências clínicas específicas, e parte das estratégias terapêuticas ainda é baseada em dados provenientes de outras neoplasias ginecológicas. Nesse contexto, a resistência à cisplatina representa um desafio, pois pode reduzir a resposta das células tumorais ao tratamento (Oonk et al., 2023; Olawaiye et al., 2025).

Gao et al. (2021) demonstraram que o lncRNA UCA1, transportado por exossomos derivados de fibroblastos associados ao câncer, aumentou a resistência das células de VSCC à cisplatina. O mecanismo proposto envolveu a regulação do eixo UCA1/miR-103a/WEE1, no qual UCA1 reduziu a disponibilidade de miR-103a e favoreceu a expressão de WEE1, proteína

envolvida no controle do ciclo celular. A associação entre UCA1 e resistência à cisplatina também foi identificada no câncer de ovário, embora por meio do eixo miR-143/FOSL2, indicando que esse lncRNA pode atuar na quimiorresistência por mecanismos dependentes do contexto tumoral. No VSCC, porém, as evidências permanecem restritas a modelos experimentais e ainda requerem confirmação em pacientes (Gao et al., 2021; Li et al., 2019).

## 6.7 Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. Primeiramente, apesar da busca sistemática em diferentes bases de dados, apenas oito estudos atenderam aos critérios de elegibilidade, evidenciando a escassez de pesquisas específicas sobre ncRNAs no CV.

Outro ponto relevante é a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, uma vez que foram utilizadas diferentes amostras, modelos experimentais, técnicas moleculares e estratégias de análise. Além disso, alguns estudos apresentaram tamanho amostral reduzido, ausência de validação clínica independente ou uso restrito de modelo *in vitro*, o que pode limitar a generalização dos resultados.

Também se destaca que a literatura disponível ainda se concentra principalmente em miRNAs, com menor número de estudos sobre outras classes de ncRNAs, como circRNAs, lncRNAs e pequenos RNAs nucleolares (snoRNAs). Dessa forma, são necessários novos estudos com maior número de amostras, padronização metodológica, validação funcional e avaliação clínica para fortalecer as evidências sobre o papel dos ncRNAs no CV.

Além disso, a ausência de metanálise impossibilitou a síntese quantitativa das associações entre os ncRNAs e os parâmetros clínicos ou moleculares avaliados. Essa limitação decorreu do pequeno número de estudos incluídos e da heterogeneidade entre amostras, métodos e variáveis analisadas.

## 7 CONCLUSÃO

Conclui-se que os ncRNAs participam de diferentes aspectos da carcinogênese e da progressão do CV, com alterações associadas à invasividade tumoral, EMT, metástase linfonodal, invasão vascular, diferenciação, estadiamento e heterogeneidade molecular relacionada ao status HPV. Os miRNAs constituíram a classe mais investigada, enquanto os estudos com lncRNAs ampliaram as evidências para mecanismos relacionados à progressão tumoral e à resposta terapêutica. Os circRNAs, por sua vez, permaneceram restritos a achados exploratórios relacionados principalmente aos tumores HPV positivos.

Também foram identificadas evidências de potencial aplicação clínica. Alguns lncRNAs e miRNAs circulantes apresentaram capacidade de diferenciar amostras tumorais de tecidos não tumorais ou lesões precursoras, enquanto o eixo UCA1/miR-103a/*WEE1* foi relacionado à resistência à cisplatina. Entretanto, esses resultados ainda não permitem considerar os ncRNAs biomarcadores diagnósticos, prognósticos ou terapêuticos validados para o CV.

Dessa forma, esta revisão sistemática reúne e organiza as evidências disponíveis sobre miRNAs, lncRNAs e circRNAs no CV, destacando moléculas, mecanismos e vias candidatas para futuras investigações. A aplicação de uma estratégia de busca estruturada, de critérios de elegibilidade previamente definidos e da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos fortalece a sistematização das evidências disponíveis sobre o tema.

Estudos com amostras maiores, coortes independentes, padronização metodológica e validação funcional e clínica são necessários para esclarecer a aplicabilidade dessas moléculas no diagnóstico, na estratificação prognóstica e na resposta ao tratamento.

## REFERÊNCIAS

- AGOSTINI, A. et al. Expressions of miR-30c and let-7a are inversely correlated with HMGA2 expression in squamous cell carcinoma of the vulva. **Oncotarget**, v. 7, n. 51, p. 85058–85062, 2016.
- ANNESE, Tiziana et al. microRNAs biogenesis, functions and role in tumor angiogenesis. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 581007, 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.581007.
- BAÑUELOS-VILLEGAS, Evelyn Gabriela; PÉREZ-YPÉREZ, María Fernanda; ALVAREZ-SALAS, Luis Marat. Cervical Cancer, Papillomavirus, and miRNA Dysfunction. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, 10 dez. 2021.
- BARTEL, David P. Metazoan MicroRNAs. **Cell**, v. 173, n. 1, p. 20–51, 22 mar. 2018.
- BETTE, Michael et al. The Role of TGF- $\beta$ 1 and Mutant SMAD4 on Epithelial-Mesenchymal Transition Features in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines. **Cancers**, v. 16, n. 18, p. 3172, jan. 2024.
- BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024.
- CARRERAS-DIEGUEZ, Nuria et al. Human papillomavirus and p53 status define three types of vulvar squamous cell carcinomas with distinct clinical, pathological, and prognostic features. **Histopathology**, v. 83, n. 1, p. 17–30, jul. 2023.
- COREY, Logan *et al.* The Genomic Landscape of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. **International Journal of Gynecological Pathology**: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists, v. 42, n. 5, p. 515–522, 1 set. 2023.
- DI MARTINO, Maria Teresa; TAGLIAFERRI, Pierosandro; TASSONE, Pierfrancesco. MicroRNA in cancer therapy: breakthroughs and challenges in early clinical applications. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 44, n. 1, p. 126, 21 abr. 2025.
- DE MELO MAIA, Beatriz *et al.* microRNA portraits in human vulvar carcinoma. **Cancer Prevention Research**, v. 6, n. 11, p. 1231–1241, nov. 2013.
- ELDAKHAKHNY, Basmah et al. Exploring the role of noncoding RNAs in cancer diagnosis, prognosis, and precision medicine. **Non-coding RNA Research**, v. 9, n. 4, p. 1315–1323, 1 dez. 2024.
- FABER, Mette T. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cancer**, v. 141, n. 6, p. 1161–1169, 2017. DOI: 10.1002/ijc.30821.
- FATALSKA, Agnieszka et al. Inflammatory Proteins HMGA2 and PRTN3 as Drivers of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Progression. **Cancers**, v. 13, n. 1, p. 27, 23 dez. 2020.

GAO, Qianqian *et al.* Exosomal lncRNA UCA1 from cancer-associated fibroblasts enhances chemoresistance in vulvar squamous cell carcinoma cells. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 47, n. 1, p. 73–87, 2021.

GUO, Dandan *et al.* Expression and molecular regulation of non-coding RNAs in HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma. **Frontiers in Oncology**, v. 13, 29 mar. 2023.

HAN, Wenyan *et al.* Role of MicroRNA-30c in cancer progression. **Journal of Cancer**, v. 11, n. 9, p. 2593–2601, 14 fev. 2020.

HANAHAN, Douglas. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 31–46, jan. 2022.

HASHEMI, Mehrdad *et al.* HMGA2 regulation by miRNAs in cancer: Affecting cancer hallmarks and therapy response. **Pharmacological Research**, v. 190, p. 106732, abr. 2023.

HÖHN, Anne Kathrin *et al.* 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v. 81, n. 10, p. 1145–1153, out. 2021.

HORN, Lars-Christian *et al.* Molecular Subtypes of Vulvar Squamous Cell Carcinoma: The Significance of HPV-Independent/p53 Wild Type. **Cancers**, v. 16, n. 24, p. 4216, 18 dez. 2024.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: IARC, 2024. Data version: GLOBOCAN 2022, version 1.1. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today>.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. 2024 estimates, version 1.0. Lyon: IARC, 2026. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today>. Acesso em: 12 jul. 2026

KATSUNO, Yoko; DERYNCK, Rik. Epithelial plasticity, epithelial-mesenchymal transition, and the TGF- $\beta$  family. *Developmental Cell*, v. 56, n. 6, p. 726–746, 22 mar. 2021.

KOLITZ, Elysha *et al.* Human Papillomavirus–Positive and –Negative Vulvar Squamous Cell Carcinoma Are Biologically but Not Clinically Distinct. *The Journal of investigative dermatology*, v. 142, n. 5, p. 1280–1290.e7, maio 2022.

LAZARIDIS, Alexandros *et al.* Utilization of miRNAs as Biomarkers for the Diagnosis, Prognosis, and Metastasis in Gynecological Malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 21, p. 11703, 31 out. 2024.

LI, Jingxin; WANG, Xiaolin. Functional roles of conserved lncRNAs and circRNAs in eukaryotes. *Non-coding RNA Research*, v. 9, n. 4, p. 1271–1279, 1 dez. 2024.

LI, Zewu *et al.* lncRNA UCA1 mediates resistance to cisplatin by regulating the miR-143/FOSL2-signaling pathway in ovarian cancer. **Molecular Therapy: Nucleic Acids**, v. 17, p. 92–101, 2019. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.05.007.

MA, Qing *et al.* HMGA2 promotes cancer metastasis by regulating epithelial–mesenchymal transition. *Frontiers in Oncology*, v. 14, 1 fev. 2024.

MACK, Luisa Carlotta; HAGEMEI, Anna; FORNER, Dirk Michael. Influence of stage and age on survival of patients with vulvar cancer in Germany: a retrospective study. *BMJ Open*, v. 14, n. 8,

p. e077960, 28 ago. 2024.

MOZALBAT, Shiraz et al. The Interplay of SMAD4 and EMT in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, v. 17, n. 11, p. 1761, 23 maio 2025.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Vulvar cancer treatment (PDQ®): patient version**. 2024. Atualizado em: 18 set. 2024. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/vulvar/patient/vulvar-treatment-pdq>.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Vulvar cancer treatment (PDQ®): health professional version**. Bethesda: NCI, 2025. Atualizado em: 14 maio 2025.

NI, Sha; ZHAO, Xiaoyu; OUYANG, Ling. Long non-coding RNA expression profile in vulvar squamous cell carcinoma and its clinical significance. *Oncology Reports*, v. 36, n. 5, p. 2571–2578, 1 nov. 2016.

NUNVAR, Jaroslav *et al.* Lack of Conserved miRNA Deregulation in HPV-Induced Squamous Cell Carcinomas. *Biomolecules*, v. 11, n. 5, p. 764, 20 maio 2021.

OLAWAIYE, Alexander B. et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 155, n. 1, p. 43–47, 2021. DOI: 10.1002/ijgo.13880.

OLAWAIYE, Alexander B. et al. Cancer of the vulva: 2025 update: FIGO Cancer Report 2025. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 171 Suppl 1, n. Suppl 1, p. 36–47, set. 2025.

OONK, Maaike H. M. et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 33, n. 7, p. 1023–1043, 1 jul. 2023.

QUANG, Minh Trong; NGUYEN, Minh Nam. The potential of microRNAs in cancer diagnostic and therapeutic strategies: a narrative review. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, v. 85, n. 1, p. 7, 1 abr. 2024.

REZAEI, Aryan et al. MicroRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs and gynecological cancers: focus on metastasis. *Frontiers in Oncology*, v. 13, 3 out. 2023.

RYMUZA, Julia et al. Circulating MicroRNAs in Patients with Vulvar Squamous Cell Carcinoma and Its Precursors. *Non-Coding RNA*, v. 11, n. 1, p. 13, fev. 2025.

SAUERBREI, Willi et al. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): An Abridged Explanation and Elaboration. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, v. 110, n. 8, p. 803–811, 1 ago. 2018.

SHYLASREE, T. S. Et Al. Prognostic Factors For Vulvar Cancer Undergoing Primary Surgery: Case Series From A Single Tertiary Cancer Center. *Indian Journal Of Surgical Oncology*, V. 16, N. 3, P. 799–806, 1 JUN. 2025.

SLACK, Frank J.; CHINNAIYAN, Arul M. The Role of Non-coding RNAs in Oncology. *Cell*, v. 179, n. 5, p. 1033–1055, 14 nov. 2019.

SOLATI, Arezoo et al. Non-coding RNAs in gynecologic cancer. *Clinica Chimica Acta*;

International Journal of Clinical Chemistry, v. 551, p. 117618, 1 nov. 2023.

SOUZA, Marilesia Ferreira et al. MiR-182-5p Modulates Prostate Cancer Aggressive Phenotypes by Targeting EMT Associated Pathways. **Biomolecules**, v. 12, n. 2, p. 187, fev. 2022.

STATELLO, Luisa et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 22, n. 2, p. 96–118, fev. 2021.

TANG, Jun et al. The chromatin-associated RNAs in gene regulation and cancer. **Molecular Cancer**, v. 22, n. 1, p. 27, 7 fev. 2023.

WILLIAMS, Erik A. *et al.* Vulvar Squamous Cell Carcinoma: Comprehensive Genomic Profiling of HPV+ Versus HPV- Forms Reveals Distinct Sets of Potentially Actionable Molecular Targets. **JCO precision oncology**, v. 4, p. PO.19.00406, 2020.

WU, Peng et al. A unique circulating microRNA pairs signature serves as a superior tool for early diagnosis of pan-cancer. **Cancer Letters**, v. 588, p. 216655, 28 abr. 2024.

XU, Yuyan *et al.* Constructing diagnostic signature of serum microRNAs using machine learning for early pan-cancer detection. **Discover Oncology**, v. 15, n. 1, p. 263, 4 jul. 2024.

YANG, Wenxiao et al. MiR-182-5p promotes the Metastasis and Epithelial-mesenchymal Transition in Non-small Cell Lung Cancer by Targeting EPAS1. **Journal of Cancer**, v. 12, n. 23, p. 7120–7129, 17 out. 2021.

YANG, X.; WU, X. MiR-182-5p promotes proliferation and invasion by regulating Smad4 in vulvar squamous cell cancer. **European Journal of Gynaecological Oncology**, v. 39, n. 4, p. 604–608, 2018.

ZHANG, Jun et al. CircRNA as an Achilles heel of cancer: characterization, biomarker and therapeutic modalities. **Journal of Translational Medicine**, v. 22, n. 1, p. 752, 10 ago. 2024.