



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL – UFFS

CAMPUS CERRO LARGO- RS

CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS-LICENCIATURA

LUCÉLIA RODESKI RIBAS

RESVERATROL E CÂNCER DE COLO DO ÚTERO: UMA REVISÃO

CERRO LARGO

2017

LUCÉLIA RODESKI RIBAS

RESVERATROL E CÂNCER DE COLO DO ÚTERO: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas – licenciatura da Universidade Federal da Fronteira Sul como requisito para obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas.

Orientadora: Dr. Lauren Lúcia Zamin

Cerro Largo, 2017

Ribas, Lucélia Rodeski

Resveratrol e câncer de colo do útero: uma revisão/ Lucélia Rodeski Ribas. -- 2017. 32 f.

Orientador: Dra. Lauren Lúcia Zamin.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul,
Curso de Licenciatura em Ciências biológicas , Cerro Largo, RS, 2017.

1. tumor uterino, papilomavírus humano, antitumoral, citotoxicidade. I. Zamin, Dra. Lauren Lúcia, orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

LUCÉLIA RODESKI RIBAS

RESVERATROL E CÂNCER DE COLO DO ÚTERO: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas - licenciatura da Universidade Federal da Fronteira Sul como requisito para obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof. Dr. Lauren Lúcia Zamin

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi defendido e aprovado pela banca em:

08/12/2017

BANCA EXAMIDADORA:

Lauren Lúcia Zamin

Prof.ª Dr. Lauren Lúcia Zamin – UFFS

Suzymeire Baroni

Prof.ª Dr. Suzymeire Baroni - UFFS

Nessana Dartora

Prof. Dr. Nessana Dartora– UFFS

Dedico este trabalho ao meu esposo, pelo estímulo
E ao meu filho pelas horas tomadas do mútuo convívio.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, por sempre estar ao meu lado, me fortalecendo, nessa minha nova caminhada, e pelos sonhos que concretizam. Senhor, obrigado por mais uma etapa vencida!

A meu esposo, Juliano da Silva, pelo companheirismo, incentivo, pelos momentos mais difíceis que passei e pela força de vontade que me estimulou a enfrentar a vida com sucesso, a meu filho Lorenzo Ribas Da Silva pela compreensão pelos momentos que não estive presente.

A minha professora orientadora, Prof Dra: Lauren Lúcia Zamin, pela transmissão de conhecimentos, disponibilidade e pela maneira serena de conduzir sua orientação. Agradeço pela oportunidade, pelo conhecimento neste período de convívio.

A todos os professores pelo carinho, dedicação e entusiasmo demonstrado ao longo do curso.

À minha família pela preocupação e por terem acreditado em mim, e apoiando em todos os momentos, e não medindo esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Aos meus amigos, que me forneceram bons momentos e acreditaram no meu potencial nesta batalha.

RESUMO

O câncer de Colo do útero é um problema de saúde pública na maioria dos países em desenvolvimento e também nos países desenvolvidos. No Brasil as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para os anos de 2016-2017, apontam para a ocorrência de 16340 novos casos de câncer de colo de útero. Hoje se conhece muito sobre a patogênese deste câncer e suas lesões precursoras. É reconhecido, por exemplo, que a infecção pelo Papilomavírus Humano é imprescindível neste processo. O Resveratrol é um composto vegetal encontrado principalmente na uva e no vinho tinto e que possui diversos efeitos benéficos a saúde humana, sendo uma potencial molécula antitumoral. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é realizar uma pesquisa bibliográfica sobre o potencial do Resveratrol como quimioterápico para o Câncer de Colo do útero. Para isto, foi realizado um estudo descritivo, qualitativo e desenvolvido a partir de revisões bibliográficas sobre o tema relacionado ao Câncer do colo do útero e o potencial quimioterápico do Resveratrol. Foram utilizados nesse processo de pesquisa artigos científicos disponíveis no *site* do Pubmed, Scielo e Scopus. O período de referência utilizado foi compreendido entre 2012 e 2017. As principais palavras chaves utilizadas na busca de referências foram: câncer de colo do útero e Resveratrol. Após a realização da revisão, foram encontrados 20 artigos que se enquadraram nos critérios estabelecidos. Como principais resultados, a revisão mostrou vários estudos em que o Resveratrol tem atividade indutora de apoptose, efeito citotóxico, ocasiona parada no ciclo celular e morte celular, indicando que o Resveratrol tem potencial para ser aplicado na prática clínica.

Palavras-chave: Tumor uterino, papilomavírus humano, antitumoral, citotoxicidade.

ABSTRACT

Cervical cancer is a public health problem in most developing countries and also in developed countries. In Brazil, estimates by the National Cancer Institute (INCA) for the years 2016-2017 point to the occurrence of 16340 new cases of cervical cancer. Today much is known about the pathogenesis of this cancer and its precursor lesions. It is recognized, for example, that Human Papillomavirus infection is imperative in this process. Resveratrol is a plant compound found mainly in grape and red wine and has several beneficial effects on human health, being a potential antitumor molecule. Thus, the objective of this work is to perform a bibliographic research about the potential of Resveratrol as a chemotherapeutic for cervical cancer. For this, a descriptive, qualitative study was carried out based on bibliographic reviews on the subject related to cervical cancer and the chemotherapeutic potential of Resveratrol. Scientific articles available on the Pubmed, Scielo and Scopus website were used in this research process. The reference period used was between 2012 and 2017. The main keywords used in the search for references were: cervical cancer and Resveratrol. After the review, 20 articles were found that fit the established criteria. As a result, the review showed several studies in which Resveratrol has apoptosis-inducing activity, cytotoxic effect, causes cell cycle arrest and cell death, indicating that Resveratrol has potential to be applied in clinical practice.

Keywords: Uterine tumor, human papillomavirus, antitumor, cytotoxicity

LISTA DE ABREVIATURAS

CEC- Carcinoma de células escamosas

HPV- Papilomavírus Humano

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IARC- Internacional Agency for Research on Cancer

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------------|----|
| 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 10 |
| 1.1 FATORES DE RISCO | 10 |
| 1.1.1 Papilomavírus Humano (HPV)..... | 12 |
| 1.2 PROGNÓSTICO | 12 |
| 1.3 TRATAMENTO..... | 13 |
| 1.4 RESVERATROL | 13 |
| 2 DESENVOLVIMENTO | 15 |
| 2.1 ARTIGO CIENTÍFICO..... | 15 |
| CONCLUSÃO | 24 |
| REFERÊNCIAS | 24 |

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O câncer de colo de útero ainda é um importante problema de saúde populacional, particularmente nas regiões mais pobres do mundo, apesar de programas para detecção precoce com base no exame de Papanicolau terem sido propostos há mais de 50 anos (FONSECA; RAMACIOTTI; ELUF, 2004).

O câncer de colo do útero é o segundo mais comum em mulheres no mundo, com sua incidência variando largamente dependendo da região analisada (MATOS, 2002). Esta variação está relacionada com o nível de desenvolvimento sócio econômico (PARKIN, 1997) e é também observada no Brasil (INCA, 2016).

A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017, aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer. Dentro desses, são esperados 16.340 mil casos novos de câncer do colo do útero, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o primeiro mais incidente na Região Norte (23,97/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (20,72/100 mil) e Nordeste (19,49/100 mil), ocupa a segunda posição; na Região Sudeste (11,30/100 mil), a terceira; e, na Região Sul (15,17 /100 mil), a quarta posição (ESTIMATIVA, 2016).

De acordo com a última estimativa mundial, essa neoplasia foi responsável por de 265 mil óbitos em mulheres em 2012, sendo que 87% desses óbitos ocorreram em países em desenvolvimento. A última informação para mortalidade no Brasil aponta que ocorreram, em 2013, 5.430 mortes por câncer do colo do útero em mulheres. A sobrevida em cinco anos para esse tipo de câncer obteve melhora ao longo dos anos, variando de menos de 50% para mais de 70% em todo o mundo, de uma forma geral. No Brasil, para o período de 2005 a 2009, a sobrevida ficou em torno de 61% (ESTIMATIVA, 2016).

1.1 FATORES DE RISCO

Diversos fatores de risco estão bem estabelecidos para esta doença. A neoplasia intraepitelial, adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas (ou espinocelular) do colo

uterino compartilham muitos deles, tais como: início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros sexuais, promiscuidade, história de doença sexualmente transmitida (como *Chlamydia trachomatis* e herpes simplex vírus), multiparidade, imunossupressão, baixo nível sócio-econômico, uso prolongado de anticoncepcional oral e história prévia de displasia escamosa da vulva ou vagina. No caso do carcinoma espinocelular, o tabagismo também é fator de risco (KURMAN; NORRIS; WILKINSON, 1992, URSIN *et al.*, 1994; VIZCAINO *et al.*, 1998).

Uma análise recente de 24 estudos epidemiológicos apontou que, entre usuárias de anticoncepcionais orais, o risco de câncer de colo de útero aumenta em 1,9 vezes, de acordo com o tempo de uso, quando comparamos mulheres que fizeram uso de anticoncepcionais orais por um período ≥ 5 anos com as que foram expostas a esse tratamento. O risco declina após a interrupção e, após 10 anos, se iguala novamente à taxa das não usuárias. No mesmo estudo, o uso de anticoncepcionais orais por 10 anos entre a faixa etária dos 20 aos 30 anos aumentou o risco cumulativo de câncer aos 50 anos de 7,3 para 8,3/1000 em países em desenvolvimento e de 3,8 para 4,5/1000 em países desenvolvidos (APPLEBY *et al.*, 2007).

Adenocarcinomas, que incluem os subtipos mucinoso, endometriode, de células claras e seroso, tem aumentado em incidência desde a década 1970, especialmente em mulheres com menos de 35 anos (KURMAN; NORRIS; WILKINSON, 1992; URSIN *et al.*, 1994; VIZCAINO *et al.*, 1998). O motivo não está bem estabelecido e pode contribuir para essa tendência o maior uso de anticoncepcionais orais, menor frequência de tumores com histologia não definida e maior dificuldade no diagnóstico de lesões pré-invasivas.

Em contrapartida ao que ocorre com o carcinoma de células escamosas (CEC), o tabagismo não está associado a um risco aumentado de adenocarcinoma do colo uterino quando comparado ao risco das não fumantes (APPLEBY *et al.*, 2007; BERRINGTON DE GONZALEZ & GREEN, 2007).

Enquanto alguns estudos sugerem que o adenocarcinoma tem uma associação mais importante ao uso de anticoncepcionais orais em relação ao CEC (FRANCO; SCHLECHT; SASLOW, 2003), outros encontram um aumento de risco similar entre os dois tipos histológicos (GREEN *et al.*, 2003).

1.1.1 Papilomavírus Humano (HPV)

O HPV é um vírus de DNA, de estrutura circular com dupla hélice, que está rodeado por um capsídeo poliedral. Estão incluídos no DNA viral dois oncogenes principais (E6 e E7) e uma proteína que suprime a expressão do oncogene (E2) (WRIGHT & RICHARD, 1990). Estes vírus são agrupados por sua capacidade oncogênica e homogeneidade de DNA.

Atualmente mais de 100 tipos de HPV já foram identificados por técnicas de biologia molecular e cada tipo mostra um tropismo particular por um sítio anatômico específico. Destes, cerca de 30 parecem infectar a genitália (IARC, 1995); são conhecidos pelo seu potencial oncogênico, sendo denominados de alto potencial: tipos 16,18, 33, 35, 45 e 56 (REEVES *et al.*, 1989).

O HPV com alto potencial oncogênico do tipo 16 foi encontrado em 47% das lesões intra-epiteliais de alto grau e carcinomas invasores (LORINCZ *et al.*, 1992). Os demais, em especial os dos tipos 6 e 11 são considerados como de HPVs de baixo risco oncogênico. Um potencial oncogênico maior ou menor está relacionado à presença de outros co-fatores como tabagismo, imunossupressão, estresse e carência nutricional (HILDESHEIM *et al.*, 1990; SCHIFFMAN *et al.*, 1993).

Aceita-se, portanto, que a infecção pelo HPV seja de significativa relevância na etiologia das neoplasias intra-epiteliais e de câncer de colo do útero, especialmente dos tipos 16 e 18 (HILDESHEIM *et al.*, 1990; SCHIFFMAN *et al.*, 1993; REEVES *et al.*, 1989). O tipo de HPV 16, de alto risco oncológico, foi recentemente considerado pela *International Agency for Research on cancer* (IARC) como definitivamente carcinogênico para a raça humana (IARC, 1995; SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 2000). Kruger-Kjaer *et al.* (1998), por sua vez, também demonstraram que a infecção está associada às neoplasias intraepiteliais, especialmente com as de alto grau, elevando em 33 vezes o risco de desenvolver tal tipo de lesão.

1.2 PROGNÓSTICO

Em países em desenvolvimento como o Brasil existe uma concentração dos casos nas regiões mais pobres do país, sugerindo claramente que uma situação sócio econômica mais desfavorável seja um risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero (MITCHELL & GILES, 1996; SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 2000).

O prognóstico do câncer de colo do útero dependerá da extensão da doença no momento do diagnóstico, das características biológicas do tumor e das condições de saúde do paciente. O prognóstico é muito bom para os tumores localizados, e menor para a doença avançada ou metastática. A maioria das mulheres apresenta doença localizada em função da realização regular do exame preventivo (ZELMANOWICZ, 2004).

Atualmente, já está sendo comercializada a primeira vacina desenvolvida para a prevenção das infecções mais comuns que causam a condilomatose genital (HPV 6 e 11) e o câncer do colo do útero (HPV 16 e 18). Essa vacina se configura uma importante ferramenta no controle do câncer do colo do útero (ANJOS *et al.*, 2010).

1.3 TRATAMENTO

O tratamento padrão para o câncer de colo de útero é a histerectomia radical para a doença inicial e quimioterapia concomitante a radioterapia para tumores mais avançados (*National Comprehensive Cancer Network*, 2017). Existem evidências que a radioterapia adjuvante melhora o controle local e a sobre vida em pacientes que apresentam fatores de risco histopatológicos para recorrência após a histerectomia radical (PETERS *et al.*, 2000). Como consequência, uma grande parcela das pacientes receberá radioterapia até o término do tratamento inicial.

Tumores persistentes ou recorrentes na pelve são as causas principais de óbito e a falha terapêutica da radioterapia no controle local pode ser atribuída a presença de população celular radorresistente (BRISTROW & HILL, 2005).

1.4 RESVERATROL

O resveratrol (3,4', 5-tri-hidroxi-*trans*-estilbeno) é um polifenol derivado de uvas, amendoim e outras plantas. As concentrações de resveratrol variam acentuadamente entre as espécies vegetais. Em mirtilos, por exemplo, as concentrações de Resveratrol aproximam-se de 32 ng/g, em comparação com níveis até 1920 e 3540 ng/g em amendoim e uvas, respectivamente. O resveratrol é somente encontrado nessas plantas, mas também em produtos elaborados como o vinho (SANDERS; MCMICHAEL; HENDRIX, 2000; BURNS *et al.*, 2002; LYONS *et al.*, 2003).

Como o resveratrol é um composto natural, tem sido altamente estudado para a prevenção e tratamento de muitas doenças, incluindo o câncer. Numerosos estudos *in vitro*

mostraram que o resveratrol tem múltiplos efeitos anticancerígenos, protegendo contra a iniciação do tumor e as vias de progressão do câncer. Pode, por exemplo promover a parada do ciclo celular levando à apoptose das células tumorais, prevenir a expressão de óxido nítrico sintase, bloquear o crescimento e migração do tumor, além de atuar como um antioxidante para prevenir danos no DNA que podem levar à formação do tumor (CLEMENT *et al.*, 1998; TSAI; LIN-SHIAU; LIN, 1999; NAKAGAWA *et al.*, 2001; MURAKAMI *et al.*, 2003; GARVIN; OLLINGER; DABROSIN, 2006; KALRA *et al.*, 2008). Além disso, o composto inibe a atividade da ciclooxigenase II, que é conhecida por desempenhar um papel na tumorigênese, convertendo o ácido araquidônico em prostaglandinas, compostos inflamatórios que promovem a proliferação de células tumorais (SUBBARAMAIAH *et al.*, 1998; JANG & PEZZUTO, 1999; MACCARRONE *et al.*, 1999).

O resveratrol também foi demonstrado em múltiplos estudos por diminuir a atividade de ligação ao DNA do fator nuclear κ B, que é um fator de transcrição que está superexpresso em tumores e pode impulsionar a transcrição de genes que promovem o crescimento tumoral (BENITEZ *et al.*, 2009). Este composto parece ter muitos efeitos antitumorais em diferentes células cancerosas *in vitro* e esses efeitos e caminhos foram amplamente revistos (BHAT & PEZZUTO, 2002; DONG, 2003; LE CORRE *et al.*, 2005; KUNDU & SURH, 2008; SHUKLA & SINGH, 2011). Em relação à evidência *in vivo*, Jang *et al.*, (1997) foram os primeiros a mostrar que o resveratrol pode atuar como um agente quimiopreventivo quando descobriram que a aplicação tópica do composto era capaz de inibir a formação de tumor num modelo de câncer de pele em camundongos. Estudos posteriores descobriram que, em modelos de tumorigênese da pele em rato, o resveratrol tópico impediu a formação de tumor promovendo a apoptose, regulando o ciclo celular e inibindo a atividade da ciclooxigenase e a produção de prostaglandina (AFAQ; ADHAMI; AHMAD, 2003; REAGAN-SHAW *et al.*, 2004; KALRA *et al.*, 2008).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica a fim de verificar o potencial do resveratrol no tratamento e ou prevenção do câncer do colo do útero.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ARTIGO CIENTÍFICO

Manuscrito de acordo com as normas da Revista de Ciências Médicas e Biológicas (anexo A) que será encaminhado à publicação após apreciação da banca examinadora.

Resveratrol e Câncer de Colo de Útero: Uma Revisão

Resveratrol and Cervical Cancer: A Review

Lucélia Ribas¹, Lauren Lúcia Zamin²

¹Licencianda em Ciências Biológicas, UFFS; ²Professora Adjunta do Campus Cerro Largo, UFFS

Resumo

O câncer de Colo do útero é um problema de saúde pública na maioria dos países em desenvolvimento e também nos países desenvolvidos. No Brasil as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para os anos de 2016-2017, apontam para a ocorrência de 16340 novos casos de câncer de colo de útero. Hoje se conhece muito sobre a patogênese deste câncer e suas lesões precursoras. É reconhecido, por exemplo, que a infecção pelo Papilomavírus Humano é imprescindível neste processo. O resveratrol é um composto vegetal encontrado principalmente na uva e no vinho tinto e que possui diversos efeitos benéficos a saúde humana, sendo uma potencial molécula antitumoral. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma pesquisa bibliográfica sobre o potencial do resveratrol como quimioterápico para o Câncer de Colo do útero. Para tanto, realizou-se um estudo descritivo, qualitativo e desenvolvido a partir de revisões bibliográficas sobre o tema relacionado ao Câncer do colo do útero e o potencial quimioterápico do resveratrol. Foram utilizados nesse processo de pesquisa artigos científicos disponíveis nos sites do Pubmed, Scielo e Scopus. O período de referência utilizado foi compreendido entre os anos 2012 e 2017. As principais palavras chaves utilizadas na busca de referências foram: câncer de colo do útero e resveratrol. Como principais resultados, a revisão mostrou vários estudos em que o resveratrol tem atividade indutora de apoptose, efeito citotóxico, ocasiona parada no ciclo celular e morte celular, indicando que este poderia ter potencial para ser aplicado na prática clínica.

Palavras-chave: Tumor uterino, papilomavírus humano, antitumoral, citotoxicidade.

Abstract

Cervical cancer is a public health problem in most developing countries and also in developed countries. In Brazil, estimates by the National Cancer Institute (INCA) for the years 2016-2017 point to the occurrence of 16340 new cases of cervical cancer. Today much is known about the pathogenesis of this cancer and its precursor lesions. It is recognized, for example, that Human Papillomavirus infection is imperative in this process. Resveratrol is a plant compound found mainly in grape and red wine and has several beneficial effects on human health, being a potential antitumor molecule. Thus, the objective of this work is to perform a bibliographic research about the potential of resveratrol as a chemotherapeutic for cervical cancer. For this, a descriptive, qualitative study was carried out based on bibliographic reviews on the subject related to cervical cancer and the chemotherapeutic potential of resveratrol. Scientific articles available on the Pubmed, Scielo and Scopus website were used in this research process. The reference period used was between 2012 and 2017. The main keywords used in the search for references were: cervical cancer and

Resveratrol. As a result, the review showed several studies in which resveratrol has apoptosis-inducing activity, cytotoxic effect, causes cell cycle arrest and cell death, indicating that resveratrol has potential to be applied in clinical practice.

Keywords: Uterine tumor, human papillomavirus, antitumor, cytotoxicity

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é o segundo mais comum em mulheres no mundo, com sua incidência variando largamente dependendo da região analisada (MATOS, 2002). Esta variação está relacionada com o nível de desenvolvimento sócio econômico (PARKIN, 1997) e é também observada no Brasil (INCA, 2016).

De acordo com a última estimativa mundial, essa neoplasia foi responsável por 265 mil óbitos em mulheres em 2012, sendo que 87% desses óbitos ocorreram em países em desenvolvimento. A última informação para mortalidade no Brasil aponta que ocorreram, em 2013, 5.430 mortes por câncer do colo do útero em mulheres. A sobrevida em cinco anos para esse tipo de câncer obteve melhora ao longo dos anos, variando de menos de 50% para mais de 70% em todo o mundo, de uma forma geral. No Brasil, para o período de 2005 a 2009, a sobrevida ficou em torno de 61% (ESTIMATIVA, 2016).

Diversos fatores de risco estão bem estabelecidos para esta doença. A neoplasia intraepitelial, adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas (ou espinocelular) do colo uterino compartilham muitos deles, tais como: início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros sexuais, promiscuidade, história de doença sexualmente transmitida (como *Chlamydia trachomatis* e herpes simplex vírus), multiparidade, imunossupressão, baixo nível sócio-econômico, uso prolongado de anticoncepcional oral e história prévia de displasia escamosa da vulva ou vagina. No caso do carcinoma espinocelular, o tabagismo também é fator de risco (KURMAN; NORRIS; WILKINSON, 1992; URSIN *et al.*, 1994; VIZCAINO *et al.*, 1998).

Um dos principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de colo de útero é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Atualmente mais de 100 tipos de HPV já foram identificados por técnicas de biologia molecular e cada tipo mostra um tropismo particular por um sítio anatômico específico. Destes, cerca de 30 parecem infectar a genitália (IARC, 1995); são conhecidos pelo seu potencial oncogênico, sendo denominados de alto potencial: tipos 16, 18, 33, 35, 45 e 56 (REEVES *et al.*, 1989). Atualmente, já está sendo

comercializada a primeira vacina desenvolvida para a prevenção das infecções mais comuns que causam a condilomatose genital (HPV 6 e 11) e o câncer do colo do útero (HPV 16 e 18). Essa vacina se configura uma importante ferramenta no controle do câncer do colo do útero (ANJOS *et al.*, 2010).

O prognóstico do câncer de colo do útero dependerá da extensão da doença no momento do diagnóstico, das características biológicas do tumor e das condições de saúde do paciente. O prognóstico é muito bom para os tumores localizados, e menor para a doença avançada ou metastática. A maioria das mulheres apresenta doença localizada em função da realização regular do exame preventivo (ZELMANOWICZ, 2004).

O tratamento padrão para o câncer de colo de útero é a histerectomia radical para a doença inicial e quimioterapia concomitante a radioterapia para tumores mais avançados (*National Comprehensive Cancer Network*, 2017). Existem evidências que a radioterapia adjuvante melhora o controle local e a sobre vida em pacientes que apresentam fatores de risco histopatológicos para recorrência após a histerectomia radical (PETERS *et al.*, 2000). Como consequência, uma grande parcela das pacientes receberá radioterapia até o término do tratamento inicial.

O resveratrol é um composto natural que tem sido altamente estudado para a prevenção e tratamento de muitas doenças, incluindo o câncer. Numerosos estudos *in vitro* mostraram que o este tem múltiplos efeitos anticancerígenos, protegendo contra a iniciação do tumor e as vias de progressão do câncer. Por exemplo, pode promover a parada do ciclo celular levando à apoptose das células tumorais, prevenir a expressão de óxido nítrico sintase, bloquear o crescimento e migração do tumor, além de atuar como um antioxidante para prevenir danos no DNA que podem levar à formação do tumor (CLEMENT *et al.*, 1998; TSAI; LIN-SHIAU; LIN, 1999; NAKAGAWA *et al.*, 2001; MURAKAMI *et al.*, 2003; GARVIN; OLLINGER; DABROSIN, 2006; KALRA *et al.*, 2008). Além disso, o resveratrol inibe a atividade da ciclooxigenase II, que é conhecida por desempenhar um papel na tumorigênese, convertendo o ácido araquidônico em prostaglandinas, compostos inflamatórios que promovem a proliferação de células tumorais (SUBBARAMAIAH *et al.*, 1998).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica a fim de verificar o potencial do resveratrol no tratamento e ou prevenção do câncer do colo do útero.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo e qualitativo, desenvolvido na forma de revisão bibliográfica relacionada à investigação do efeito antitumoral do resveratrol em câncer de colo de útero. Foram usados no processo de pesquisa artigos disponíveis nos bancos de dados PubMed, Scielo e Scopus no período compreendido entre os anos de 2012 e 2017. As principais palavras-chave utilizadas na busca de referências foram: “resveratrol and uterine cancer” e “resveratrol and cervical cancer”. Realizou-se a leitura do título e do resumo dos artigos encontrados, como pré-seleção, para avaliar se a temática abordada no trabalho coincidia com o objetivo desta revisão, e aqueles que não se enquadravam foram descartados. Os critérios de exclusão dos artigos encontrados foram: (1) artigos que evidenciassem ações antitumorais do Rsv, mas não fossem investigados em modelos de câncer de colo de útero, (2) artigos de revisão, (3) artigos em línguas que não a portuguesa, inglesa ou espanhola e (4) ano de publicação anterior a 2012.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um estudo conduzido por Dhandayuthapani e colaboradores (2013) mostrou que o resveratrol foi capaz de induzir apoptose aumentando as atividades das enzimas caspase-9 e caspase-3 em linhagem de câncer cervical HeLa. Também foi detectada neste estudo uma diminuição no nível de expressão do gene HDM2, um oncogene encontrado em diversos tumores, após tratamento com resveratrol.

Estudos realizados por Piotrowska e colaboradores (2013) e Piotrowska, Kucinska, Murias (2013), também demonstraram o efeito citotóxico e indutor de apoptose do Resveratrol em HeLa e C33A, reforçando o papel antitumoral deste composto em células de tumor cervical.

Um estudo conduzido por Anlar e colaboradores (2016) avaliaram a citotoxicidade do resveratrol em diversas linhagens, entre elas na linhagem de câncer de colo do útero humano (HeLa). Nas concentrações entre 2-400 μM , o composto pareceu não induzir a citotoxicidade pronunciada, mesmo nas concentrações mais altas. O que ressalta a necessidade de maiores estudos *in vitro* antes de transpor o composto para a clínica.

O trabalho realizado por Kim e colaboradores (2012), demonstrou que o resveratrol apresenta atividades preventivas ao câncer, incluindo inibição de migração e invasão de tumores metastáticos. Uma dosagem não citotóxica da moléculaprovocou uma redução na

geração de espécies reativas de oxigênio e suprimiu a invasão e migração em células HeLa (linhagem de câncer cervical). O Resveratrol também diminuiu tanto a expressão quanto a atividade enzimática da metaloproteinase-9 (MMP-9). Estes resultados mostram que o resveratrol suprimiu a transcrição de MMP-9 pela inibição da transativação NF-KB e AP-1. Isto indica que o composto inibe NF-KB e AP-1, que mediam a expressão de MMP-9, levando à supressão de migração e invasão de células de câncer de colo do útero. Assim, o resveratrol tem potencial para uso na clínica na prevenção de câncer cervicais.

Jin, Ren e Du (2015) analisaram o uso de cloreto de 2-tiofenocarbonil e cloreto de 2-furoil para modificar a estrutura do produto natural resveratrol, sintetizando cinco novos derivados. Os compostos alvo foram avaliados para suas atividades antitumorais contra células HeLa pelo método MTT (viabilidade celular). Todos os compostos apresentaram atividade antitumoral, sendo que alguns apresentaram atividades antitumorais maior do que o Resveratrol, indicando que este composto tem grande potencial como base para desenvolver novos quimioterápicos.

Outro estudo utilizou o resveratrol como base para desenhar e sintetizar uma nova classe de conjugados de (E)-*N*-fenil-3-estirilpiridin-2-amina (KAMAL *et al.*, 2016) e avaliou a atividade antiproliferativa em quatro linhagens de células tumorais, entre elas HeLa. Os compostos produzidos apresentaram uma forte atividade antitumoral.

Em um trabalho utilizando análogos sintéticos do Resveratrol (KIM *et al.*, 2015), estirilquinazolininas (possuem atividade antiinflamatória por modular a produção de prostaglandina E2), onde estas apresentaram um forte efeito de inibição da proliferação de células HeLa. Isto se deu principalmente por indução na parada no ciclo celular (fase G2/M), acompanhada por uma regulação positiva da expressão de ciclina B1 e da fosforilação de Ciclo-dependente proteína quinase 1 (Cdk1).

Além disso, foi observado que este análogo causa fosforilação da proteína do ciclo de divisão celular 25C (Cdc25C) através da ativação de quinases de controle 1 (Chk1) e Chk2, que por sua vez foram ativadas via ataxia telangiectasia mutada (ATM) / ataxinases relacionadas com telangiectasia-Rad3 (ATR) em resposta ao dano do DNA. Estes resultados sugerem que a estirilquinazolinina inibe a proliferação de células HeLa por parada do ciclo celular G2 / M mediada por danos no DNA mediada pela ativação de Chk1 / 2-Cdc25 e p53-p21CIP1 / WAF1 via ATM / ATR, e indica que este análogo parece ter potencial no tratamento do câncer cervical.

Em outro estudo, vinte e seis derivados de resveratrol foram sintetizados e a citotoxicidade foi testada em linhagens tumorais, incluindo a linhagem de câncer cervical HeLa (TING *et al.*, 2015). Muitos destes compostos, com um ou dois grupos hidroxifenol eterificado mostraram atividade citotóxica maior do que o próprio resveratrol, sendo ótimos candidatos a compostos quimioterápicos.

Nath e colaboradores (2016) investigaram o efeito antitumoral do 3,5-di-hidroxi-4-etil-*trans*-estilbeno (DETS), um composto natural com forte semelhança estrutural com o resveratrol e compararam suas atividades anticancerígenas em diversas linhagens tumorais, entre elas HeLa. Resultados indicam que o DETS é um poderoso antioxidante, com eficácia anticancerígena comparável à do resveratrol, e é potencial candidato a ser explorado por estudos *in vivo* e avaliação mecanicista em profundidade.

Verificou-se no estudo de Garcia-Zepeda e colaboradores (2013) o tipo de morte celular induzida pelo resveratrol em várias linhagens celulares de câncer cervical. O tratamento com resveratrol (150-250 $\mu\text{mol} / \text{L}$) por 48 h induziu parada no ciclo celular na fase G1 da linhagem C33A (com mutação em p53) e HeLa (HPV18 positivo), bem como nas linhagens CaSki e SiHa (HPV16 positivo). O tratamento com resveratrol induziu a apoptose em todas as linhagens celulares, particularmente nas células CaSki.

Houve uma diminuição na potencial de membrana mitocondrial (apoptose) em HeLa, CaSki e SiHa e um aumento na permeabilidade lisossomal (autofagia) em C33A, CaLo (HPV18 positivo) e HeLa. A expressão de p65 (uma subunidade de NF-KB) diminuiu após tratamento com resveratrol em todas as linhagens, exceto SiHa. Esses dados indicam que o resveratrol usa diferentes mecanismos para induzir morte celular em linhagens celulares derivadas de câncer cervical.

Palasap e colaboradores (2014) demonstraram que o extrato de *Caesalpinia mimosoides* Lamk diminuiu a proliferação celular e induziu apoptose em linhagens de carcinoma cervical humano, HeLa, SiHa e C33A. A análise por HPLC revelou que a fração do extrato que mais possui efeito antitumoral continha vários compostos fenólicos, como ácido gálico, cafeína, ácido vanílico, ácido ferúlico e resveratrol, sugerindo que este composto, quando utilizado em conjunto com outros polifenóis, possui uma alta ação antitumoral.

Promraksa e colaboradores (2015) analisaram o efeito citotóxico do extrato de *Cratoxylum formosum* subsp. *Pruniflorum* (Kurz.) Gogel. em linhagens celulares de câncer

uterino não infectadas com HPV (C-33A) e infectadas com HPV (HeLa e SiHa). Houve vários compostos fenólicos em extratos de *Teawdang* que apresentaram efeitos citotóxicos nas linhas celulares de câncer de colo do útero. A análise do extrato demonstrou um grande quantidade de resveratrol, além de outros compostos. O tratamento com o extrato de *Cratoxylum formosum* causou citotoxicidade em todas as linhagens estudadas, indicando um potencial uso desta planta na clínica.

Um estudo conduzido por Zhang e colaboradores (2014) buscou elucidar o mecanismo molecular pelo qual o resveratrol inibe o crescimento de células de câncer cervical. Como as vias de sinalização mediadas por STAT3, Notch1 e Wnt2 desempenham papéis importantes na formação e progressão do câncer cervical, os efeitos do composto sobre eles, em linhagem de adenocarcinoma cervical (HeLa) e células de carcinoma celular escamosa (SiHa) foram analisados. Como resultado, células HeLa e SiHa tratadas com 100 μ M de resveratrol apresentaram apoptose e supressão da ativação de STAT3, Notch e Wnt. Esses resultados demonstraram que as vias STAT3, Wnt e Notch estão frequentemente co-ativadas em células de câncer cervical humana e que o resveratrol pode inibir a ativação destas vias, induzindo parada de crescimento celular e apoptose. A via STAT3 foi o maior alvo para o resveratrol visto que a inibição seletiva desta via levou a morte por apoptose de HeLa e SiHa.

Em um estudo posterior, também foi demonstrado que o resveratrol inibe o crescimento e a proliferação de linhagens de câncer cervical (HeLa, SiHa e C33A) inibindo a via desinalização STAT3 (ZHANG *et al.*, 2015).

Trióxido de arsênio (As_2O_3) é um agente antitumoral efetivo para tumores sólidos e leucemia, contudo, é extremamente tóxico. Zhao e colaboradores (2014) analisaram se a combinação de As_2O_3 resveratrol poderia gerar um efeito anticancerígeno mais poderoso tanto *in vitro* como *in vivo*. Foi observado que o resveratrol reforçou sinergicamente o efeito anticancerígeno induzido por As_2O_3 *in vitro* e *in vivo*, além de induzir apoptose e a produção de espécies reativas de oxigênio. A combinação de As_2O_3 e Resveratrol suprimiu dramaticamente tanto o crescimento tumoral quanto a angiogênese em camundongos *nude*. Desta forma, esta combinação poderia ser uma nova estratégia para tratar o câncer na prática clínica.

O estudo realizado por Li e colaboradores (2015) investigou os efeitos do resveratrol na sinalização GRIM-19-Stat3, envolvida com proliferação celular, em células HeLa. Os

resultados mostraram que 100 μ M da molécula suprimiu a proliferação e a fosforilação de Stat3 em células HeLa, e induziu a expressão de GRIM-19. A superexpressão de GRIM-19 suprimiu a sinalização de Stat3 em HeLa. A via de sinalização Stat3 foi ativada seguindo a *downregulation* da expressão de GRIM-19 usando RNAs de interferência. O resveratrol suprimiu a proliferação celular, entretanto, este efeito foi diminuído quando foi utilizado RNA de interferência para GRIM-19. A supressão da fosforilação de Stat3 por resveratrol diminuiu após tratamento com RNA de interferência. Assim, foi demonstrado que a expressão de GRIM-19, induzida por resveratrol, afetou a via de sinalização de Stat3. A modulação desta via contribui para o efeito antitumoral do Resveratrol, elucidando mais um possível mecanismo de ação para este composto.

Tomoaia e colaboradores (2015) analisaram os efeitos do Resveratrol, misturas deste composto com Doxorrubicina (Rsv-Dox), resveratrol em nanopartículas (Rsv-nano) e complexos Dox-Rsv-nano em células HeLa e CaSki. Os resultados mostraram forte atividade antitumoral para misturas Rsv-Dox e complexos Dox-Rsv-nano nas duas linhagens estudadas. Em células CaSki, foi observado indução de apoptose, principalmente no tratamento com Dox-Rsv-nano. Esses resultados fornecem fortes evidências de que novos veículos de entrega de medicamentos, como nanopartículas contendo resveratrol e doxorrubicina podem ter amplas aplicações no diagnóstico e tratamento do câncer.

Fukuda e colaboradores (2016) buscaram elucidar a correlação entre o resveratrol e a autofagia e verificar se a inibição da autofagia poderia aumentar o efeito antitumoral do resveratrol em células de câncer de endométrio (linhagem celular Ishikawa). O tratamento suprimiu a proliferação celular de maneira dose-dependente, aumentou a população em sub-G1, induziu apoptose e autofagia. O tratamento combinado de resveratrol com cloroquina (um inibidor de autofagia) suprimiu a inibição do crescimento celular e a apoptose, quando comparadas apenas com o tratamento com resveratrol. O silenciamento de ATG5 e ATG7 (genes relacionados a indução de autofagia) aumentou significativamente a apoptose induzida por resveratrol. Estes resultados indicam que a autofagia induzida por resveratrol pode diminuir o efeito antitumoral do resveratrol, sugerindo que tratamento combinado de resveratrol com inibidores de autofagia podem ser opções terapêuticas atrativas para o tratamento de câncer de endométrio.

Um estudo conduzido por Saenglee e colaboradores (2016) avaliou a capacidade antiproliferativa e a atividade inibidora da histona desacetilase (HDAC) de fenóis

selecionados a partir do amendoim, incluindo ácido *p*-coumarico, ácido ferulico, ácido sinapínico e resveratrol, em células HeLa. Os resultados mostraram que todos os quatro compostos fenólicos inibiram a proliferação, induziram apoptose e parada no ciclo celular de células HeLa de maneira dependente da dose. Entre os fenólicos testados, o resveratrol foi o mais eficaz na inibição crescimento das células cancerígenas. O tratamento com todos os fenólicos resultou em hiperacetilação de histona H3 na linhagem HeLa, indicando potencial para a inibição de HDAC. Além disso, a inibição da fosforilação ERK1 / 2 por resveratrol contribuiu para a inibição do crescimento celular.

CONCLUSÃO

A revisão buscou analisar a relação do resveratrol com o câncer de colo do útero e possibilitou avaliar um importante problema de saúde em países desenvolvidos e como no Brasil com estimativas relativamente crescentes nesses países. Portanto mostrou que o resveratrol é um composto natural encontrado principalmente em derivados da uva, em estudos *in vitro* verificou-se que tem efeito anticancerígeno podendo promover a parada celular, induzir a apoptose, bloquear o crescimento migração do tumor, atuando como antioxidante para prevenir danos no DNA. Em estudos *em vivo* o resveratrol pode atuar como quimiopreventivo promovendo apoptose, regulando ciclo celular, inibindo atividade da COX e produção de prostaglandinas.

Diante disso, a revisão bibliográfica teve por finalidade examinar o potencial do Resveratrol no tratamento e ou prevenção do câncer do colo do útero, portanto esta molécula tem atividade de induzir a apoptose, efeito citotóxico, parada celular e morte celular, indicando que tem potencial para ser aplicado na prática clínica.

REFERÊNCIAS

ANJOS, S. J. S. B. *et al.* Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. **Rev Esc Enferm USP**. v. 44, n. 4, p. 912-920, 2010.

ANLAR, H. G. *et al.* Cytotoxic activity of resveratrol in different cell lines evaluated by MTT and NRU assays. **Turk J Pharm Sci**. v. 13, n. 1, p. 27-34, 2016.

CLEMENT, M.V.; *et al.* Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. **Blood**. v. 92, p. 996–1002, 1998.

DHANDAYUTHAPANI, S.; *et al.* Induction of Apoptosis in HeLa Cells via Caspase Activation by Resveratrol and Genistein, **J Med Food**. V. 16, n. 2, p.139–146, 2013.

ESTIMATIVA 2016: Incidência de câncer no Brasil. Disponível em:<www.inca.com.br>. Acesso em: 15 maio 2017.

FUKUDA, T. *et al.* Autophagy inhibition augments resveratrol-induced apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells. **Oncology Letters**, v. 12, p. 2560-2566, 2016.

GARCIA-ZEPEDA, P. S. *et al.* Resveratrol induces cell death in cervical cancer cells through apoptosis and autophagy. **Eur J Cancer Prev**. v. 22, n. 6, p. 577-584, 2013.

GARVIN, S.; OLLINGER, K.; DABROSIN, C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts *in vivo*. **Cancer Letters**. v. 231, p. 113–122, 2006.

IARC, 1995 International Agency Research of cancer. **Monographs of the evaluation of carcinogenic risk to human papillomavirus**. Lyon: IARC 1995, 64.

INCA (2016). **Definição do Câncer**. Disponível: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo+uterio/definicao>>. Acesso em: 24 abr. 2016.

JIN, L; REN, Y.J.; DU, C.. Synthesis and antitumor activities of resveratrol derivatives on cervical cancer hela cells. **Chemistry of Natural Compounds**. v. 51, n. 4, p. 652655, 2015.

KALRA, N.; *et al.* Resveratrol induces apoptosis involving mitochondrial pathways in mouse skin tumorigenesis. **Life Sci**. v. 82, p. 348–358, 2008.

KAMAL, A. *et al.* Design, synthesis and antiproliferative activity of the new conjugates of E7010 and resveratrol as tubulin polymerization inhibitors. **Org Biomol Chem**. v. 14, p. 1382–1394, 2016.

KIM, S. Y. *et al.* Suppressing effect of resveratrol on the migration and invasion of human metastatic lung and cervical cancer cells. **Mol Biol Rep**, v. 39, p. 8709–8716, 2012.

KIM, Y. J. *et al.* Resveratrol analogue (E)-8-acetoxy-2-[2-(3,4-diacetoxyphenyl) ethenyl]-quinazoline induces G2/M cell cycle arrest through the activation of ATM/ATR in human cervical carcinoma HeLa cells. **Oncology Reports**, v. 33, p. 2639-2647, 2015.

KURMAN, R. J.; NORRIS, H. J.; WILKINSON, E. J. **Atlas of tumor pathology: tumors of the cervix, vagina, and vulva**. Third series. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1992.

LI, G.Y. *et al.* GRIM-19-mediated Stat3 activation is a determinant for resveratrol-induced proliferation and cytotoxicity in cervical tumor-derived cell lines. **Molecular Medicine Reports**, v. 11, p. 1272-1277, 2015.

MATOS, J. **Estudo Comparativo entre Métodos de Rastreamento para o Diagnóstico das Lesões Precursoras e do Câncer de colo do Útero: Exame Citopatológico, Captura Híbrida e Inspeção Visual**. Dissertação (Mestrado em Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Curso de pós-graduação em Medicina, Porto Alegre, 2002.

MURAKAMI, A.; *et al.* Effects of selected food factors with chemopreventive properties on combined lipopolysaccharide- and interferon- γ -induced I κ B degradation in RAW264.7 macrophages. **Cancer Letters**. v. 195, p. 17–25, 2003.

NATH, L. R. *et al.* In Vitro Evaluation of the Antioxidant, 3,5-Dihydroxy-4-ethyl-trans-stilbene (DETS) Isolated from *Bacillus cereus* as a Potent Candidate against Malignant Melanoma. **Frontier in Microbiology**. v. 7, p. 1-16, 2016.

NAKAGAWA, H.; *et al.* Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth and may mitigate the effect of linoleic acid, a potent breast cancer cell stimulator. **J Cancer Res Clin Oncol**. v. 127, p. 258–264, 2001.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK-NCCN **Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer**: disponível em: <<http://www.nccn.org>> acesso: 11 agost. 2017.

PALASAP, A. *et al.* Cytotoxic Effects of Phytophenolics from *Caesalpiniamimosoides* Lamk on Cervical Carcinoma Cell Lines through an Apoptotic Pathway. **Asian Pac J Cancer Prev**. v. 15, p. 449-454, 2014.

PARKIN, D. M. The epidemiological basis for evaluating screening policies. New development in cervical cancer screening and prevention. Cambridge: Blackweel Science, 1997, p. 51-69.

PETERS, W. A. *et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. **J. Clin Oncol**. v. 18, p. 1606-1613, 2000.

PIOTROWSKA, H.; KUCINSKA, M.; MURIAS, M. Expression of CYP1A1, CYP1B1 and MnSOD in a panel of human cancer cell lines. **Mol Cell Biochem**, v. 383, p. 95–102, 2013.

PIOTROWSKA, H. *et al.* Effect of Resveratrol and its Hydroxylated Analogues on Proliferation and Apoptosis of Two Cervix Cancer Derived Cancer Cell Lines. The Role of Mitochondrial Superoxide Dismutase. **The Open Bioactive Compounds Journal**, v. 4, p. 4-13, 2013.

PROMRAKSA, B. *et al.* Anticancer Potential of *Cratoxylum formosum* Subsp. *Pruniflorum* (Kurz.) Gogel Extracts Against Cervical Cancer Cell Lines. **Asian Pac J Cancer Prev**. v. 16, n. 14, p. 6117-6121, 2015.

REEVES, W. C., *et al.* Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. **N Engl J Med**, v. 32, p. 1437-41, 1989.

SAENGLER, S. *et al.* Cytotoxic effects of peanut phenolics possessing histone deacetylase inhibitory activity in breast and cervical cancer cell lines. **Pharmacological Reports**, v. 68, p. 1102–1110, 2016.

SUBBARAMAIAH, K.; *et al.* Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. **J Biol Chem**, v. 273, p. 21875 – 21882, 1998.

TING, H. *et al.* Synthesis and cytotoxic activities of E-resveratrol derivatives. **Chinese Journal of Natural**, v. 13, n. 5, p.375–382, 2015.

TOMOAI, G. *et al.* Effects of doxorubicin mediated by gold nanoparticles and resveratrol in two human cervical tumor cell lines. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces** 135. p. 726–734. 2015.

TSAI, S.H.; LIN-SHIAU, S.Y.; LIN, J.K. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFκB in macrophages by resveratrol. **Brit J Pharmacol**. v. 126, p. 673–680, 1999.

URSIN G. *et al.* Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. **Lancet**, v. 344, n. 8934, p. 1390-1394,1994.

VIZCAINO, A.P. *et al.* International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. **Int J Cancer**. v.75, n. 4, p. 536-545, 1998.

ZHANG, P. *et al.* Biological significance and therapeutic implication of resveratrol inhibited Wnt, Notch and STAT3 signaling in cervical cancer cells. **Genes & Cancer**, v. 5, n. 5-6, p. 154-164, 2014.

ZHANG, P. *et al.* PIAS3, SHP2 and SOCS3 Expression patterns in Cervical Cancers: Relevance with activation and resveratrol-caused inactivation of STAT3 signaling. **Gynecologic Oncology**, v. 139, p. 529–535, 2015.

ZHAO, Y. X. *et al.* Resveratrol and Arsenic Trioxide Act Synergistically to Kill Tumor Cells In Vitro and In Vivo. **Plos One**, v. 9, n. 6, p. e98925, 2014.

ZELMANOWICZ, A. M. 2004. **Avaliação da História Familiar de Câncer como Co-fator Associado ao Aumento do Risco de Câncer de Cérvix Uterina**. Dissertação (Doutorado em Epidemiologia) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, 2004.

REFERÊNCIAS

- AFAQ, F.; ADHAMI, V. M.; AHMAD, N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. **Toxicol Appl Pharmacol.** v. 186, p. 28–37, 2003.
- ANJOS, S. J. S. B. *et al.* Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. **Rev Esc Enferm USP.** v. 44, n. 4, p. 912-920, 2010.
- APPLEBY, P. *et al.* Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative analysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. **Lancet** v. 370, n. 9599, p.1609-1621, 2007.
- BHAT, K. P.; PEZZUTO, J. M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol. **Ann N Y Acad Sci.** v. 957, p. 210–229, 2002.
- BENITEZ, D. A.; *et al.* Regulation of cell survival by resveratrol involves inhibition of NFκB-regulated gene expression in prostate cancer cells. **Prostate.** v. 69, p. 1045–1054, 2009.
- BERRINGTON DE GONZALES, A.; GREEN, J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. **Int J Cancer,** v.120, n. 4, p. 885-891, 2007.
- BRISTROW, R.G.; HILL, R.P. **Molecular and cellular Basis of Radiotherapy.** In TANNACK I.F.,HILL R.P., Canada. Mcgraw-Hill companies, Fourth Edition, Chapter 14, p. 216-284, 2005.
- BURNS, J.; *et al.* A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. **J Agri Food Chem.** v. 50, p. 3337–3340, 2002.
- CLEMENT, M.V.; *et al.* Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. **Blood.** v. 92, p. 996–1002, 1998.
- DONG, Z. Molecular mechanism of the chemopreventive effect of resveratrol. **Mutat Res.**v. 523–524, p. 145–150, 2003.
- ESTIMATIVA 2016: Incidência de câncer no Brasil. Disponível em:<www.inca.com.br>. Acesso em: 15 maio 2017.
- FONSECA, L.A.M.; RAMACIOTTI, A.S.; ELUF, Neto J. Tendência da mortalidade por câncer do útero no Município de São Paulo entre 1980 e 1999. **Cad Saude Publica,** v. 20, n. 1, p. 136-142, 2004.

FRANCO, E. L.; SCHLECHT, N. F.; SASLOW D. The epidemiology of cervical cancer. **Cancer J.** v.9, n. 5, p.348-359, 2003.

GARVIN, S.; OLLINGER, K.; DABROSIN, C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts *in vivo*. **Cancer Letters.** v. 231, p. 113–122, 2006.

GREEN, J. *et al.* Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. **Br J Cancer.** v. 89, n. 11, p. 2078-2086, 2003.

HILDESHEIM, A. *et al.* Association of oral contraceptive use and human papillomavirus in invasive cervical cancers. **Int J Cancer,** v. 45, p. 860-864,1990.

IARC, 1995 International Agency Research of cancer. **Monographs of the evaluation of carcinogenic risk to human papillomaviriosis.** Lyon: IARC 1995:64.

INCA (2016). **Definição do Câncer.** Disponível:
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao>. Acesso em: 24 abr. 2016.

JANG, M., *et al.* Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. **Science.** v. 275, p. 218–220, 1997.

JANG, M. & PEZZUTO, J.M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol. **Drugs Exp Clin Res.** v. 25, p. 65–77, 1999.

KALRA, N.; *et al.* Resveratrol induces apoptosis involving mitochondrial pathways in mouse skin tumorigenesis. **Life Sci.** v. 82, p. 348–358, 2008.

KUNDU, J. K.; SURH, Y. J. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. **Cancer Letters.**v. 269, p. 243–261, 2008.

KURMAN, R. J.; NORRIS, H. J.; WILKINSON, E. J. **Atlas of tumorpathology: tumors of the cervix, vagina, and vulva.** Third series. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1992.

KRUGER-KJAER, S. *et al.* Different risk factor patterns for high-grade and low grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women. **Int J Cancer.** v. 76, p. 613-619, 1998.

LE CORRE, L.; *et al.* Resveratrol and breast cancer chemoprevention: molecular mechanisms. **Mol Nutr Food Res.** v. 49, p. 462–471, 2005.

LYONS, M. M.; *et al.* Resveratrol in raw and baked blueberries and bilberries. **J Agri Food Chem,** v. 51, p. 5867–5870, 2003.

LORINCZ, A. T., *et al.* Humans papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. **Obstret Gynecol,** v. 79, p. 328-337, 1992.

- MACCARRONE, M.; *et al.* Resveratrol prevents apoptosis in K562 cells by inhibiting lipoxygenase and cyclooxygenase activity. **Europ J Biochem.** v. 265, p. 27–34, 1999.
- MATOS, J. **Estudo Comparativo entre Métodos de Rastreamento para o Diagnóstico das Lesões Precursoras e do Câncer de colo do Útero: Exame Citopatológico, Captura Híbrida e Inspeção Visual.** Dissertação (Mestrado em Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Curso de pós-graduação em Medicina, Porto Alegre, 2002.
- MITCHELL, H. S.; GILES, G. Cancer Diagnostic After a report of negative cervical cytology. **Med J**, v.3, p. 164 – 270, 1996.
- MURAKAMI, A.; *et al.* Effects of selected food factors with chemopreventive properties on combined lipopolysaccharide- and interferon- γ -induced I κ B degradation in RAW264.7 macrophages. **Cancer Letters.** v. 195, p. 17–25, 2003.
- NAKAGAWA, H.; *et al.* Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth and may mitigate the effect of linoleic acid, a potent breast cancer cell stimulator. **J Cancer Res ClinOncol.** v. 127, p. 258–264, 2001.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK-NCCN **Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer:** disponível em: <<http://www.nccn.org>> acesso: 11 agost. 2017.
- PARKIN, D. M. The epidemiological basis for evaluating screening policies. New development in cervical cancer screening and prevention. Cambridge: Blackweel Science, 1997, p. 51-69.
- PETERS, W. A. *et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiationtherapy compared with pelvic therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. **J. Clin Oncol.** v. 18, p. 1606-1613, 2000.
- REAGAN-SHAW, S.; *et al.* Modulations of critical cell cycle regulatory events during chemoprevention of ultraviolet B-mediated responses by resveratrol in SKH-1 hairless mouse skin. **Oncogene.** v. 23, p. 5151–5160, 2004.
- REEVES, W. C. *et al.* Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. **N Engl J Med.** v. 32, p. 1437-41, 1989.
- SANDERS, T. H.; MCMICHAEL, R.W.; JR. HENDRIX, K.W. Occurrence of resveratrol in edible peanuts. **J Agri Food Chem**, v. 48, p. 1243–1246, 2000.
- SCHIFFMAN, M. H. *et al.* Epidemiological evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasias. **J Natl Cancer Inst.** v. 85, p. 958-964, 1993.
- SUBBARAMAIAH, K.; *et al.* Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. **J Biol Chem.** v. 273, p. 21875 – 21882, 1998.

SHUKLA, Y.; SINGH, R. Resveratrol and cellular mechanisms of cancer prevention. **Ann N Y Acad Sci.** v. 1215, p. 1–8, 2011.

SYRJÄNEN, K., SYRJÄNEN, S. **Papilomavirus Infections in Human Pathology.** J. Wiley e Sons, New York, 2000; pp. 1-650. Brazilian Health Ministry- Oficial Table of prices for Medical Procedures-January, 2000.

TSAI, S. H.; LIN-SHIAU, S. Y.; LIN, J. K. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFκB in macrophages by resveratrol. **Brit J Pharmacol.** v. 126, p. 673–680, 1999.

URSIN G. *et al.* Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. **Lancet**, v. 344, n. 8934, p. 1390-1394, 1994.

VIZCAINO, A.P. *et al.* International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. **Int J Cancer.** v.75, n. 4, p. 536-545, 1998.

WRIGHT, T. C; RICHARD, R. M. Role of papilomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. **Gynecol Oncol.** v. 37, p. 151-164,1990.

ZELMANOWICZ, A.M. 2004. **Avaliação da História Familiar de Câncer como Co-fator Associado ao Aumento do Risco de Câncer de Cérvix Uterina.** Dissertação (Doutorado em Epidemiologia) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, 2004.

ANEXO A- Instruções aos autores da Revista de Ciências Médicas e Biológicas.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* é um periódico especializado que tem o objetivo de publicar, divulgar e propiciar o intercâmbio de informações científicas e tecnológicas nas áreas do conhecimento médico, bioético e biológico. Disponível para receber contribuições da comunidade científica nacional e internacional, a Revista amplia os seus objetivos, na medida em que acolhe os resultados decorrentes de experiências pedagógicas vivenciadas no ensino das ciências médicas e biológicas.

1 NORMAS EDITORIAIS

- 1.1 Os trabalhos científicos submetidos à publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico, e versarão sobre temas das áreas médica, biológica e correlatas, enquadrados na seguinte classificação:

Editorial – cuja autoria deve ser decidida pelo editor científico, podendo ser redigido por terceiros em atendimento à solicitação do Conselho Editorial.

Artigos originais – resultados novos e consolidados de pesquisa experimental ou teórica, apresentados de maneira abrangente e discutidos em suas aplicações, compreendendo de 15 a 25 páginas.

Artigos de divulgação – resultados novos de pesquisa experimental ou teórica em forma de nota prévia, apresentando e discutindo experimentos, observações e resultados, compreendendo de 15 a 25 páginas.

Artigos de revisão – textos que reúnam os principais fatos e idéias em determinado domínio de pesquisa, estabelecendo relações entre eles e evidenciando estrutura e conceitual própria do domínio, abrangendo de 8 a 12 páginas.

Casos clínicos – descrição de casos clínicos com revisão da literatura e discussão, apresentados em 8 a 15 páginas.

Resenhas – Análises críticas de livros, monografias e periódicos recém-publicados, contendo de uma a 4 páginas.

Conferências e relatos de experiências inovadoras – apresentação, contendo de 8 a 15 páginas, sobre temas específicos do periódico ou relacionados aos interesses científicos do mesmo.

Carta ao editor – comunicação de acontecimentos e pesquisas científicas de relevância.

- 1.2 Os trabalhos enviados para publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico. A *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.
- 1.3 A Revista reserva-se ainda o direito de submeter todos os originais à apreciação da Comissão de Publicação, do Conselho Editorial e da Comissão de Ética, que dispõem de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive, rerepresentá-los aos autores, com sugestões para que sejam feitas alterações necessárias no texto e/ou para que os adaptem às normas da Revista. Nesse caso, o trabalho será reavaliado pelos assessores e pelo Conselho Editorial. Os trabalhos não aceitos serão devolvidos aos autores. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo, omitindo-se, também, perante os relatores, os nomes dos autores.
- 1.4 Todos os trabalhos que envolvam estudos com seres humanos, incluindo-se órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementos e ter sido aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisa a serem consignados pela Comissão de Ética da Revista. Nos relatos sobre experimentos com animais, deve-se indicar se foram seguidas as recomendações de alguma instituição sobre o cuidado e a utilização de animais de laboratório.
- 1.5 Os textos dos trabalhos ficam sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião da Comissão de Publicação e do Conselho Editorial.
- 1.6 A Revista poderá introduzir alterações nos originais visando a manter a padronização e a qualidade da publicação, respeitados o estilo e a opinião dos autores. As provas tipográficas não serão enviadas aos autores, mas estes receberão dois exemplares do número da Revista em que o trabalho for publicado.
- 1.7 Fotos coloridas serão custeadas pelos autores interessados na sua publicação.
- 1.8 A assinatura da declaração de responsabilidade é obrigatória. Sugere-se o seguinte texto a ser incorporado aos anexos:

Instruções aos Autores

“Certifico(amos) que o artigo enviado à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico”.

Data e assinatura

Os co-autores, quando for o caso, devem assinar juntamente com o autor principal a supracitada declaração, que também se configurará como a concordância com a publicação do trabalho enviado, se este vier a ser aceito pela Revista.

1.9 Submissão de artigos online

Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do site da Revista de Ciências Médicas e Biológicas disponível em <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/>. Outras formas de submissão não serão aceitas.

2 APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Os originais destinados à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** deverão ser apresentados de acordo com as normas a seguir, baseadas, principalmente, na NBR 6022/2003 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT):

- 2.1 Os textos deverão ser redigidos em português, inglês, francês e/ou espanhol e digitados na fonte Times New Roman, corpo 12, com espaço duplo ou de 1,5 cm, margem de 3 cm de cada lado, e com um número máximo de 20 folhas.
- 2.2 As ilustrações (gráficos, desenhos, quadros, etc.) deverão ser limitadas ao mínimo indispensável, construídas preferencialmente em programa apropriado, como Excell, Harvard, Graphics ou outro, fornecidas em formato digital junto com os disquetes do texto e apresentadas em folhas de papel separadas e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. As fotografias deverão ser fornecidas em papel ou em eslides ou cromo. A indicação do tipo de ilustração (Figura, Quadro, etc.) deve estar localizada na parte inferior da mesma, seguida da numeração correspondente em algarismos arábicos (Figura 1-, Quadro 5-) e do respectivo título precedido de travessão; a legenda explicativa deve ser clara e concisa, em corpo 10. No caso de ilustrações extraídas de outros trabalhos, será necessário indicar a fonte.
- 2.3 As tabelas estatísticas também serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos, mas apresentarão a respectiva identificação — p.ex., Tabela 1 - Título; Tabela 2 - Título, etc. — na parte superior, observando-se para a sua montagem as **Normas de apresentação tabular** do IBGE (1993).
- 2.4 Deverão ser indicados, no texto, os locais aproximados em que as ilustrações e as tabelas serão intercaladas.
- 2.5 As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.
- 2.6 Recomenda-se anotar no texto: os nomes compostos e dos elementos, em vez de suas fórmulas ou símbolos; os períodos de tempo por extenso, em vez de em números; binômios da nomenclatura zoológica e botânica por extenso e em itálico, em vez de abreviaturas; os símbolos matemáticos e físicos conforme as regras internacionalmente aceitas; e os símbolos métricos de acordo com a legislação brasileira vigente.
- 2.7 No preparo do texto original, deverá ser observada, na medida do possível, a estrutura indicada em 2.7.1 a 2.7.3, na mesma ordem em que seus elementos apresentam-se a seguir.

2.7.1 Elementos pré-textuais

a) **Cabeçalho**, em que devem figurar:

- o título do artigo e o subtítulo (quando houver) concisos, contendo somente as informações necessárias para a sua identificação. Quando os artigos forem em português, deve-se colocar o título e o subtítulo em português e inglês; quando os artigos forem em inglês, francês ou espanhol, na língua em que estiverem redigidos e em português;
- o(s) nome(s) do(s) autor(es) acompanhado(s) apenas da sua titulação mais importante, a qual será a ser inserida em nota de rodapé juntamente com o endereço profissional além de endereço completo, inclusive telefone e e-mail do autor ou, nos casos de co-autoria, do primeiro autor do trabalho.

b) **Resumo** – Apresentação concisa dos pontos relevantes do texto, salientando as principais conclusões, de modo a permitir avaliar o interesse do artigo, prescindindo-se de sua leitura na íntegra. Para a sua redação e estilo, deve-se observar o que consta na NBR - 6028/1990 da ABNT, e não exceder as 250 palavras recomendadas.

c) **Palavras-chave** – palavras ou expressões que identifiquem o conteúdo do texto (no máximo 5).

2.7.2 Texto

a) **Introdução** – Deve apresentar com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma linha ou área. Extensas revisões de literatura devem ser evitadas e, quando possível, substituídas

Instruções aos Autores

por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, em que certos aspectos e revisões já tenham sido apresentados. Os trabalhos e resumos originários de dissertações ou teses devem sofrer modificações, de modo a se apresentarem adequadamente como um texto em nova formatação e atendendo às demais exigências da Revista em relação a ilustrações, fotos, tabelas, etc.

- b) **Materiais e métodos** – A descrição dos métodos usados deve ser suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho, não sendo extensa. Técnicas já publicadas, a menos que tenham sido modificadas, devem ser apenas citadas (obrigatoriamente).
- c) **Resultados** – Devem ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal, acompanhados de tabelas e/ou material ilustrativo adequado, quando necessário. Dados estatísticos devem ser submetidos a análises apropriadas.
- d) **Discussão** – Deve se restringir ao significado dos dados obtidos, resultados alcançados, relação com o conhecimento já existente, evitando-se hipóteses não fundamentadas nos resultados.
- e) **Conclusões** – Devem estar baseadas no próprio texto.

2.7.3 Elementos pós-textuais

- a) **Título do artigo** (e subtítulo, se houver) em língua estrangeira, precedendo o resumo: para textos em português essa língua será o inglês; para aqueles em outros idiomas (v.1.3), a língua será o português.
- b) **Resumo** em língua estrangeira - inglês (**Abstract**) ou português (**Resumo**), conforme a alínea a.
- c) **Keywords** ou **Palavras-chave**, conforme o caso.

Obs.: Os autores estrangeiros estão dispensados da apresentação do Resumo em português, bem como do título do artigo e das palavras-chave neste idioma.

- d) **Referências** – Devem ser elaboradas de acordo com a NBR 6023/2002 da ABNT. As referências podem ser ordenadas alfabeticamente, caso seja utilizado o sistema autor-data para as citações no texto, ou podem ser organizadas em ordem numérica crescente (algarismos arábicos), se for adotado o sistema numérico de citação (v. NBR 10520/2002, da ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com a NBR 6032/1989 da ABNT e/ou com os índices especializados. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Serão incluídas na lista final todas as referências de textos que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho, as quais, no entanto, não devem ultrapassar o número máximo de 20. Quanto aos trabalhos citados no texto, todos serão obrigatoriamente incluídos na lista de Referências. Informações verbais, trabalhos em andamento ou não publicados não devem ser incluídos na lista de Referências; quando suas citações forem imprescindíveis, os elementos disponíveis serão mencionados no rodapé da página em que ocorra a citação.

Obs.: Os autores estrangeiros estão dispensados da aplicação das normas da ABNT, mas deverão indicar os elementos essenciais das referências, a saber:

- para **artigos de periódicos**: autor(es), título do artigo (e subtítulo, se houver), título do periódico, cidade em que o periódico é publicado, numeração correspondente ao volume e/ou ano, número do fascículo, paginação inicial e final do artigo, data do fascículo (ex.: jan. 2001; jul./set. 2000; Summer 1998, etc.); quando o fascículo citado for um Suplemento, Edição especial, etc., isso também deverá ser mencionado no final da referência;
- para **livros**: autor(es), título (e subtítulo, se houver), edição (quando não for a primeira), cidade em que foi publicado, editora e ano de publicação;
- para **trabalhos apresentados em eventos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos da palavra *In*; nome do evento e respectivo número (se houver), ano e cidade onde foi realizado; título do documento onde o trabalho foi publicado (Anais, Atas, etc.), cidade de publicação, editora, ano de publicação; página inicial e final do trabalho citado.

- e) **Agradecimentos** (quando houver).
- f) **Data de entrega dos originais** à redação da Revista.
- g) **Declaração de responsabilidade** (v. 1.8).