

Ciências Médicas e Saúde

AVANÇOS DO DIAGNÓSTICO
À PRÁTICA CLÍNICA

2

Atena
Editora
Ano 2025

Ciências Médicas e Saúde

AVANÇOS DO DIAGNÓSTICO
À PRÁTICA CLÍNICA

2

Atena
Editora
Ano 2025

2025 by Atena Editora

Copyright © 2025 Atena Editora

Copyright do texto © 2025, o autor

Copyright da edição © 2025, Atena Editora

Os direitos desta edição foram cedidos à Atena Editora pelo autor.

Open access publication by Atena Editora

Editora chefe

Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira Scheffer

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Yago Raphael Massuqueto Rocha



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo desta obra, em sua forma, correção e confiabilidade, é de responsabilidade exclusiva dos autores. As opiniões e ideias aqui expressas não refletem, necessariamente, a posição da Atena Editora, que atua apenas como mediadora no processo de publicação. Dessa forma, a responsabilidade pelas informações apresentadas e pelas interpretações decorrentes de sua leitura cabe integralmente aos autores.

A Atena Editora atua com transparência, ética e responsabilidade em todas as etapas do processo editorial. Nosso objetivo é garantir a qualidade da produção e o respeito à autoria, assegurando que cada obra seja entregue ao público com cuidado e profissionalismo.

Para cumprir esse papel, adotamos práticas editoriais que visam assegurar a integridade das obras, prevenindo irregularidades e conduzindo o processo de forma justa e transparente. Nosso compromisso vai além da publicação, buscamos apoiar a difusão do conhecimento, da literatura e da cultura em suas diversas expressões, sempre preservando a autonomia intelectual dos autores e promovendo o acesso a diferentes formas de pensamento e criação.

Ciências Médicas e Saúde: Avanços do diagnóstico à prática clínica 2

| **Organização:** Atena Editora

| **Revisão:**

Os autores

| **Diagramação:**

Jeniffer Paula dos Santos

Nataly Gayde

| **Capa:**

Yago Raphael Massuqueto Rocha

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C569 Ciências Médicas e Saúde: Avanços do diagnóstico à prática clínica 2 / Organização de Atena Editora. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2025.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-3716-1

DOI <https://doi.org/10.22533/at.ed.161251610>

1. Ciências médicas. 2. Saúde. I. Atena Editora
(Organização). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

☎ +55 (42) 3323-5493

☎ +55 (42) 99955-2866

🌐 www.atenaeditora.com.br

✉ contato@atenaeditora.com.br

CONSELHO EDITORIAL

CONSELHO EDITORIAL

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Ariadna Faria Vieira – Universidade Estadual do Piauí
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Fabrício Moraes de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Glécilla Colombelli de Souza Nunes – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof. Dr. Joachin de Melo Azevedo Sobrinho Neto – Universidade de Pernambuco
Prof. Dr. João Paulo Roberti Junior – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Juliana Abonizio – Universidade Federal de Mato Grosso
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Prof. Dr. Sérgio Nunes de Jesus – Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

SUMÁRIO

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

TENDÊNCIA TEMPORAL DA SÍFILIS CONGÊNITA NO PARÁ (2020-2024):
ANÁLISE DE CASOS, PRÉ-NATAL E DESFECHOS NEONATAIS

Vinicius Azevedo barros
Marcus Vinícius Leão de souza
Thyssyane Brito de Oliveira
Khetlly K. Nogueira Vieira
Thallys Ferrer da Silva
Fábio Chidiack Oliveira
Rita de Cássia Freitas Gomes
Raqueline Gomes da Costa
Letícia Cordeiro Galletti
Yasmim Brito de Oliveira
Ana Paula Lima Xavier Taveira
Valmir Maioli do Nascimento Júnior
Rebeca Oliveira Silva
Eduardo Passarelli Ferreira
Lucas Gabriel Olsen Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516101>


CAPÍTULO 2..... 10

BIOMARCADORES GENÉTICOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA PRÉ-
ECLÂMPSIA: DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Aridenio Dayvid da Silva
Álisson Araujo Gomes
Gisele Meireles Silveira
Priscila Alcântara de Brito
Adriassia Jeovana Almeida Pereira dos Santos
Letícia de Fátima Oliveira de Sousa
Geane Sales Bezerra
Túlio Augusto Nogueira Colares
Louhanna Pinheiro Rodrigues Teixeira
José Juvenal Linhares
Anderson Weiny Barbalho Silva
Gelton Fonteles

SUMÁRIO

SUMÁRIO

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516102>

CAPÍTULO 3..... 33

APLICAÇÃO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA PREVENÇÃO E DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Júlia Gomes Kletke

Carina Toledo Scoparo Barioni

Bárbara Primon Barfknecht

Beatriz Maria Schroeder Branco

Gabriela Carolina Dutra

Luiz Felipe Fontana Triches

Andressa Tamy Sakuma

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516103>

CAPÍTULO 4 75

PERCEPÇÃO DA IMAGEM CORPORAL E QUALIDADE DE VIDA APÓS CIRURGIA OFTALMOLÓGICA ESTÉTICA OU FUNCIONAL

João Victor Cutrim de Mendonça Nunes

Isaura Elis de Almeida Oliveros Jardim

Aline Souza dos Santos

Thiago Muniz Borges

Pedro Bento Alves Paglioli

Camylla Mesquita Portela

Arlene Gama Matos Machado

Misael de Holanda Macedo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516104>

CAPÍTULO 5..... 82

ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE OCULAR: INTEGRAÇÃO ENTRE MÉDICO CLÍNICO E SAÚDE MENTAL NA PREVENÇÃO DA CEGUEIRA EVITÁVEL

Enedino Pinheiro Danda

Isaura Elis de Almeida Oliveros Jardim

Aline Souza dos Santos

Maurício Roberto Perin Filho

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Pedro Bento Alves Paglioli

Camylla Mesquita Portela

Raphael Paiva Braga

Arlene Gama Matos Machado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516105>

CAPÍTULO 690

INFECÇÕES ASSOCIADAS À GESTAÇÃO, PARTO E PUERPÉRIO

Elaine Ferreira Braz Lima

Deck Sandro da Luz Freitas Costa

Beatriz de Sousa

Luciana Karine de Abreu Oliveira

Maria Clara Saraiva Luz

Alexandre Maslinkiewicz

Layze Braz de Oliveira


Hérica Emilia Félix de Carvalho

Rosângela Nunes Almeida

Kelly Myriam Jimenez de Aliaga

Carla Patrícia de Carvalho Oliveira

Daniela Reis Joaquim de Freitas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516106>

CAPÍTULO 7 103

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA EM BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS: DESAFIOS ATUAIS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Ingrid Emanoelly Oliveira Camilo


Eduarda Geovana Coelho dos Santos

Marcelly de Oliveira Peixoto

Ana Clara Lentz Lopes de Moraes

Arthur Anthony Corrêa Barbosa

Marisa Cristina da Fonseca Casteluber

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516107>

SUMÁRIO

SUMÁRIO

CAPÍTULO 8..... 131

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA SALA DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O IMPACTO NA SEGURANÇA DO
PACIENTE

Adriana de Amaral Mandicaju

Bruna Boniatti

Dayanne Klein Pastoriza

Fernanda Schnath

Márcia Bueno da Silva

Tatiane Costa de Melo


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516108>

CAPÍTULO 9 136

OPAPELDAAMP-ATIVADAPROTEÍNAQUINASE(AMPK)NOTRATAMENTO DA
OBESIDADE: UMA ANÁLISE DA LITERATURA

Amanda Menezes de Pinho

Nardo da Silva Ouriques

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516109>

CAPÍTULO 10..... 145

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS NO REBORDO ALVEOLAR INFERIOR

Vanessa Aparecida Hermann Calamara

Giulienne Nunes de Souza Passoni

José Carlos Wagnitz

Edna Zakrzewski Padilha

Fabício Rutz da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161010>

CAPÍTULO 11.....176

COMO O HIV RESISTE ÀS TERAPIAS GÊNICAS BASEADAS EM EDIÇÃO DO
GENOMA (CRISPR-CAS9)


Vanessa Mazzardo

Elisângela de Oliveira Pereira

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Hocstávio Pereira de Sá
Luiz Vicente Antunes Zappellini
Mayara Zandona Boscardi
Henrique Muller Genero

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161011>

CAPÍTULO 12.....185

NOVAS FRONTEIRAS DA METFORMINA: UMA REVISÃO NARRATIVA COM EVIDÊNCIAS ATUAIS PARA USOS CLÍNICOS E POTENCIAIS TERAPÊUTICOS PARA ALÉM DA DIABETES TIPO II


Maria Eduarda Mendes da Cunha Neves Brito
Karina Santos de Faria
Mônica Martinez Segura Teixeira Coelho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161012>

CAPÍTULO 13..... 210

ENZIMAS PROTEOLÍTICAS: APLICAÇÕES SUSTENTÁVEIS NA ÁREA DA COSMÉTICA

Inês F. Tomás
Carla Sousa
Ana F. Vinha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161013>

CAPÍTULO 14..... 227

EVOLUÇÃO DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA FÍSTULA ANAL CRIPTOGLANDULAR: DA CIRURGIA CLÁSSICA ÀS TÉCNICAS MINIMAMENTE INVASIVAS

Tallitha Grawnth Santos Vidal
Janaína Santos de Araújo
Letícia Ribeiro Cardoso
Fábio do Couto Bandeira
Guilherme Pereira Matias
Gabriella Salomão de Paula
Thaís Cunha Aguiar Gomes


SUMÁRIO

SUMÁRIO

Júlia Fonseca Carneiro

Huri Emanuel Melo e Silva

Maria Eduarda Caetano Luz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161014>

CAPÍTULO 15 238

PLANTAS MEDICINAIS DA CHAPADA DO ARARIPE: DO CONHECIMENTO TRADICIONAL À VALIDAÇÃO CIENTÍFICA NO COMBATE À RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

José Weverton Almeida-Bezerra

Isadora Gomes de Souza

Hayane Mateus Silva Gomes

Dieferson Leandro de Souza

Gabriel de Oliveira Lôbo

Paula Patrícia Marques Cordeiro

Ana Joyce de Moraes Bento

Cícera Natalia Figueirêdo Leite Gondim

Luciene Ferreira de Lima

Nathallia Correia da Silva

Xenia Germana Rodovalho de Alencar

Ademar Maia Filho

Fábio Souza Ananias Oliveira


Olívia Caroline Maia de Moura

Joélia Vieira dos Santos

Vagner Janiel de Lima

Luana Vinuto Silva

Henrique Douglas Melo Coutinho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161015>



CAPÍTULO 1

TENDÊNCIA TEMPORAL DA SÍFILIS CONGÊNITA NO PARÁ (2020-2024): ANÁLISE DE CASOS, PRÉ-NATAL E DESFECHOS NEONATAIS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516101>

Vinicius Azevedo barros

Marcus Vinícius Leão de souza

Thyssyane Brito de Oliveira

<http://lattes.cnpq.br/3075417589406669>

Khetlly K. Nogueira Vieira

Thallys Ferrer da Silva

Fábio Chidiack Oliveira

Rita de Cássia Freitas Gomes

Raqueline Gomes da Costa

Letícia Cordeiro Galletti

<http://lattes.cnpq.br/0552655576679853>

Yasmim Brito de Oliveira

Ana Paula Lima Xavier Taveira

Valmir Maioli do Nascimento Júnior

Rebeca Oliveira Silva

Eduardo Passarelli Ferreira

Lucas Gabriel Olsen Vasconcelos

RESUMO: A sífilis congênita (SC) é uma doença infecciosa causada pela transmissão vertical do *Treponema pallidum*, representando um importante indicador da qualidade do pré-natal e da vigilância materno-infantil. Apesar de prevenível, sua persistência evidencia lacunas no rastreamento, diagnóstico precoce e acompanhamento adequado da gestante. O objetivo deste estudo foi analisar a incidência da SC no estado do Pará entre 2020 e 2024, relacionando-a com a cobertura do pré-natal e os desfechos clínicos nos recém-nascidos. Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, realizado a partir de dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponibilizados pelo DATASUS. Foram incluídas todas as notificações de SC registradas no período, com análise de variáveis como idade materna, realização de pré-natal, idade do recém-nascido na notificação, classificação final do caso e evolução. Os dados foram tabulados no Microsoft Excel e analisados por frequências absolutas e relativas. No período estudado, foram notificados 4.886 casos, com aumento progressivo até 2022 e redução em 2023. A taxa de incidência por 1.000 nascidos vivos atingiu 10,0 em 2022, acima do parâmetro da OMS ($<0,5$). A distribuição por sexo foi equilibrada, e 96,7% dos casos foram identificados nos primeiros seis dias de vida. A maioria das gestantes realizou pré-natal (85,2%), mas parcela significativa, especialmente entre jovens de 10 a 29 anos, não teve acompanhamento. Casos de SC recente predominaram, com 54 óbitos diretamente atribuídos à doença, além de natimortos e abortos relacionados. Esses achados evidenciam fragilidades no cuidado pré-natal e na vigilância epidemiológica, indicando que a redução da morbimortalidade neonatal depende de rastreamento precoce, acompanhamento qualificado e monitoramento contínuo dos indicadores.

PALAVRAS-CHAVE: Sífilis congênita; Pré-natal; Vigilância epidemiológica

INTRODUÇÃO

A sífilis congênita (SC) é uma doença infecciosa causada pela transmissão vertical do *Treponema pallidum* durante a gestação ou no momento do parto, representando um importante marcador da qualidade da atenção pré-natal e da vigilância em saúde materno-infantil. Apesar de ser uma condição inteiramente prevenível e tratável, sua persistência reflete falhas no rastreamento, diagnóstico precoce e tratamento oportuno da gestante e de seu parceiro. O tratamento materno adequado com penicilina benzatina, iniciado e concluído no tempo correto e de acordo com a fase da infecção, é capaz de evitar a transmissão vertical e até curar a infecção fetal.¹

No entanto, a realidade clínica mostra que a maioria dos recém-nascidos infectados se apresenta assintomática ao nascimento, o que dificulta a detecção imediata e torna essencial a análise detalhada da história materna associada a

exames laboratoriais específicos. Quando presentes, as manifestações clínicas podem variar de sinais inespecíficos, como prematuridade, restrição de crescimento intrauterino e hepatoesplenomegalia, até manifestações características, como pênfigo palmoplantar, rinite serossanguinolenta e alterações ósseas. Nos casos em que não há diagnóstico e tratamento precoce, a criança pode desenvolver sequelas tardias e irreversíveis, incluindo deformidades ósseas, perda auditiva neurosensorial e comprometimento neurológico.²

No Brasil, a sífilis congênita permanece como um problema de saúde pública em expansão, mesmo diante da disponibilidade de métodos diagnósticos simples e tratamento eficaz. No Pará, o cenário é agravado por desigualdades sociais, dificuldades no acesso aos serviços de saúde e limitações logísticas que comprometem a realização adequada do pré-natal.³ Assim, compreender a relação entre a incidência da SC, a cobertura do pré-natal e os desfechos clínicos dos recém-nascidos torna-se fundamental para direcionar estratégias de prevenção e intervenção. Dessa forma, o objetivo deste estudo é analisar a incidência da sífilis congênita no estado do Pará nos anos de 2020 a 2024, relacionando-a com a cobertura do pré-natal entre gestantes e os desfechos clínicos observados nos recém-nascidos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, realizado a partir de dados secundários obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram incluídas todas as notificações de sífilis congênita registradas no estado do Pará, no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2024.

As variáveis analisadas compreenderam idade materna, idade da criança no momento da notificação, categoria de sífilis materna, realização ou não de pré-natal, classificação final do caso e evolução. Os dados coletados foram tabulados e organizados no software Microsoft Excel 2024, permitindo a realização de análise descritiva por meio do cálculo de frequências absolutas e relativas, de forma a caracterizar o perfil epidemiológico da doença no estado.

Por se tratar de dados secundários de domínio público, disponibilizados em bases oficiais do Ministério da Saúde, não houve necessidade de submissão do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2020 a dezembro de 2024, foram notificados 4.886 casos de sífilis congênita no estado do Pará, apresentando crescimento progressivo entre 2020 e 2022, seguido de redução em 2023 e 2024. Ao relacionar os casos ao número de nascidos vivos, observou-se uma elevação da taxa de incidência por 1.000 nascidos vivos, que foi de 6,1 em 2020, 7,5 em 2021, atingindo o pico de 10,0 em 2022, e reduzindo para 9,1 em 2023. Não foi possível calcular a taxa para 2024 devido à ausência do número total de nascidos vivos no período. Tais valores estão muito acima da meta preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que considera aceitável menos de 0,5 casos por 1.000 nascidos vivos, evidenciando um cenário de endemicidade e falhas persistentes na prevenção da transmissão vertical da sífilis no estado.

Quanto ao sexo das crianças afetadas, a distribuição foi praticamente equilibrada, com 2.377 casos em meninos e 2.345 casos em meninas. A análise da faixa etária dos recém-nascidos no momento da notificação mostrou que a grande maioria foi identificada nos primeiros dias de vida: 4.724 casos (96,7%) ocorreram até 6 dias, 72 casos (1,5%) entre 7 e 27 dias, 79 casos (1,6%) entre 28 dias e menos de 1 ano, e apenas 11 casos (0,2%) foram notificados em crianças com idade entre 1 ano e 12 anos, destacando a importância do rastreamento precoce no período neonatal.

Casos SC	Ano	n	TSC
	2020	811	6,1
	2021	1035	7,6
	2022	1277	10
	2023	1150	9,1
	2024	613	--
Momento do diagnóstico			
	Pré-natal	2311	
	Parto/curetagem	1627	
	Após o parto	686	
	Não realizado	64	
	Em branco/ignorado	198	
Adesão ao pré-natal			
	Sim	4160	
	Não	592	
	Ign/branco	134	

Sexo da criança	
Masculino	2377
Feminino	2345
Ignorado/em branco	164
Faixa etária da criança	
Até 6 dias	4724
7 a 27 dias	72
28 dias a < 1 ano	79
1 ano a 23 meses	7
2 a 4 anos	2
5 a 12 anos	2

Tabela 1. Casos notificados de sífilis congênita no Pará, entre 2020 e 2024

Fonte: Ministério da Saúde/SVSA - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Sífilis congênita (SC); Taxa de Sífilis congênita (TSC)

Quanto ao momento de diagnóstico da sífilis materna, a maioria foi identificada durante o pré-natal (2.311 casos; 47,3%), mas 1.627 casos (33,3%) foram diagnosticados apenas no parto ou curetagem, e 686 casos (14,0%) após o parto. Em relação à realização de pré-natal, 4.160 gestantes (85,2%) afirmaram ter realizado acompanhamento, enquanto 592 (12,1%) não realizaram e 134 (2,7%) estavam com dados ignorados ou em branco. Entre as mulheres diagnosticadas no parto/curetagem e pós-parto, 1.688 (68,6%) haviam realizado pré-natal, 536 (21,8%) não realizaram e 89 (3,6%) constavam como ignoradas.

Dos casos com diagnóstico durante ou após o parto, quantas realizaram o pré-natal				
Sim	1688			
Não	536			
Ignorado/branco	89			
Faixa etária materna e adesão ao pré-natal				
Faixa etária	n	R P-NT	NR P-NT	Ign/bra
10 – 19 anos	1349	1181	130	38
20 – 29 anos	2705	2322	323	60
30 – 39 anos	686	550	114	22
40 – 49 anos	70	60	8	2
Classificação diagnóstica final e adesão ao pré-natal				
Diagnóstico final	n	S P-NT	N P-NT	Ign/bra
Sc recente	4729	4103	518	108

Sc tardia	4	1	3	0
Natimorto/aborto	84	15	54	15
Descartado	69	41	17	11
Evolução e adesão ao pré-natal				
Evolução	n	S P-NT	N P-NT	Ign/bra
Vivo	4513	3938	478	97
Óbito	54	38	14	2
Óbito outra causa	17	15	2	0
Ignorado/branco	149	113	27	9

Tabela 2. Relação dos casos de sífilis congênita e adesão ao pré-natal

Fonte: Ministério da Saúde/SVSA - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. SC – sífilis congênita; R P-NT – realizou pré-natal; NR P-NT – não realizou pré-natal; Ign/bra – ignorado/branco;

Ao analisar a realização de pré-natal segundo a faixa etária materna, observou-se que entre gestantes de 10 a 19 anos, 1.349 realizaram pré-natal, 1.181 não realizaram e 130 estavam com dados ignorados ou em branco. Na faixa de 20 a 29 anos, 2.705 realizaram pré-natal, 2.322 não realizaram e 323 estavam com dados ignorados ou em branco. Entre mulheres de 30 a 39 anos, 686 realizaram pré-natal, 550 não realizaram e 114 foram ignoradas, e na faixa de 40 a 49 anos, 70 realizaram pré-natal, 60 não realizaram e 8 foram ignoradas. Esses resultados indicam que a maior parte dos casos de sífilis congênita ocorreu entre gestantes jovens (10 a 29 anos), sendo que, mesmo dentro dessa faixa etária, uma proporção significativa não realizou pré-natal, reforçando a necessidade de ampliação da cobertura e da qualidade do acompanhamento gestacional.

Em relação à classificação final dos casos segundo a realização de pré-natal, a maioria foi classificada como sífilis congênita recente (4.729 casos), sendo que 4.103 dessas gestantes realizaram pré-natal, 518 não realizaram e 108 constavam como ignoradas ou em branco. Casos de sífilis congênita tardia foram raros (4 registros), e natimortos ou abortos associados à sífilis totalizaram 84 casos, evidenciando a gravidade da doença quando não diagnosticada ou tratada adequadamente. Foram ainda 69 casos descartados, refletindo notificações que, após investigação, não se confirmaram como sífilis congênita.

Quanto à evolução dos casos, a grande maioria evoluiu para cura ou permaneceu viva (4.513 casos; 92,4%), incluindo 3.938 gestantes que realizaram pré-natal, 478 que não realizaram e 97 registros ignorados ou em branco. Foram registrados 54 óbitos por sífilis congênita, sendo 38 com pré-natal realizado, 14 sem pré-natal e 2 ignorados. Outros 17 óbitos por causas não relacionadas a sífilis ocorreram, com 15 gestantes realizando pré-natal e 2 sem pré-natal. Houve ainda 149 registros em branco ou ignorados, indicando lacunas na notificação completa dos desfechos.

DISCUSSÃO

A análise dos diferentes estudos sobre sífilis gestacional e congênita no Brasil evidencia um cenário complexo, no qual a persistência da doença não se explica apenas por fatores socioeconômicos ou cobertura de pré-natal, mas principalmente por lacunas na efetividade do cuidado e no tratamento do parceiro. No estado do Pará, observou-se um aumento progressivo das notificações ao longo de uma década, associado a desigualdades regionais e à baixa cobertura de pré-natal em algumas localidades, refletindo a vulnerabilidade social da população atendida. A Bahia, apesar de apresentar avanços sociais expressivos, como a melhora na escolaridade e aumento da cobertura de pré-natal, também registrou crescimento significativo nos casos de sífilis congênita, sugerindo que a simples ampliação do acesso aos serviços de saúde não garante a redução da transmissão vertical quando o tratamento materno e do parceiro permanece inadequado.⁴

O estudo de Paiva (2023) no Rio de Janeiro (2016-2020) reforça essa tendência. Foram notificados 6.551 casos de SC, sendo a maioria recente (6.082), com média anual de 1.310 casos. A taxa de incidência alcançou seu pico em 2020, com 18,6 casos por 1.000 nascidos vivos. Essa elevação, apesar da realização do pré-natal em aproximadamente 80-86% das gestantes, reflete falhas no tratamento materno, no tratamento do parceiro e na subnotificação. Entre 42% e 73% das mães receberam tratamento inadequado, e 16-30% não foram tratadas; o tratamento do parceiro mostrou-se ainda mais deficiente, com até 74% de casos sem registro de atendimento em 2020.⁵

Em Minas Gerais, o aumento da testagem rápida no pré-natal contribuiu para a redução da mortalidade neonatal, mas a incidência da doença continuou elevada, indicando falhas na cascata de cuidado, especialmente no acompanhamento pós-diagnóstico e tratamento efetivo.⁶ Em São Paulo, maior estado em volume de casos absolutos, a reinfecção materna devido à ausência de adesão do parceiro foi apontada como fator central para a persistência da sífilis congênita, reforçando a importância de estratégias que envolvam o homem no cuidado perinatal.⁷

O estudo em Botucatu por Couto *et al.* (2023) demonstrou que, mesmo em contexto de boa cobertura de pré-natal, com 96,8% das gestantes realizando consultas, quase metade dos recém-nascidos evoluiu para sífilis congênita. A análise revelou que cada consulta adicional ao pré-natal reduzia em 13% o risco de transmissão, mas o fator determinante continua sendo o tratamento inadequado do parceiro, presente em 39% dos casos. Esse dado evidencia que a cobertura por si só não é suficiente; a efetividade do cuidado depende do engajamento tanto da gestante quanto do parceiro.⁸

Michelon *et al.* (2023) observaram em seu estudo que após a implementação do Pré-Natal do Parceiro (PNP) em 2018, as regiões com maior adesão masculina, como Sudeste e Sul, apresentaram queda nos casos de sífilis congênita, enquanto Norte, Nordeste e Centro-Oeste ainda registraram declínio limitado. Apesar do aumento das consultas do parceiro, o número absoluto permanece baixo em comparação ao pré-natal materno, indicando que o PNP ainda é pouco consolidado. Além disso, a pandemia de COVID-19 em 2020 contribuiu para subnotificação e redução temporária do acesso aos serviços, reforçando a necessidade de estratégias mais robustas para garantir a efetividade do cuidado.⁹

Assim, a análise integrada evidencia que a persistência da sífilis congênita no Brasil é multifatorial. Embora melhorias socioeconômicas e expansão da cobertura de pré-natal sejam essenciais, elas não são suficientes para interromper a transmissão vertical. A ausência de tratamento efetivo do parceiro emerge como o principal fator determinante, sendo um ponto crítico para qualquer estratégia de prevenção. O PNP mostra-se promissor, mas sua baixa adesão limita seu impacto; portanto, ações complementares, como aconselhamento ativo para envolvimento do parceiro, busca ativa e fortalecimento do vínculo mãe-bebê-parceiro, são fundamentais para reduzir efetivamente os casos de sífilis congênita e promover saúde integral no período gestacional.

CONCLUSÃO

No Pará, entre 2020 e 2024, a sífilis congênita apresentou maior incidência entre gestantes jovens, principalmente de 10 a 29 anos, com diagnóstico predominante nos primeiros dias de vida (96,7%). Embora 85,2% das mulheres tenham realizado consultas pré-natais, os desfechos revelaram fragilidades no cuidado, com 54 óbitos diretamente atribuídos à sífilis congênita (1,1% dos casos), além de registros de natimortos e abortos relacionados à infecção. Esses achados evidenciam que não basta garantir acesso ao pré-natal: é necessário aprimorar a qualidade do acompanhamento, com diagnóstico oportuno, tratamento adequado da gestante e do parceiro, além do fortalecimento da vigilância epidemiológica, para reduzir a morbimortalidade associada.

O presente estudo apresenta limitações inerentes ao uso de dados secundários, como subnotificação, incompletude de fichas e ausência de informações detalhadas sobre adesão ao tratamento. Apesar disso, contribui de forma relevante para a compreensão do cenário epidemiológico da sífilis congênita no Pará, apontando fragilidades no cuidado pré-natal e na efetividade das ações de prevenção. Para avanços futuros, recomenda-se maior qualificação das equipes de saúde, fortalecimento da notificação e monitoramento contínuo dos indicadores, de modo a subsidiar políticas públicas capazes de reduzir a transmissão vertical e os impactos da doença na comunidade.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica, n. 32. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. 318 p. ISBN 978-85-334-1936-0. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf

PEDIATRIA, Sociedade Brasileira de. Tratado de pediatria . 6. ed. Barueri: Manole, 2024. E-book. pág.1748. ISBN 9788520458679. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520458679/>.

MIRANDA, Esther Castello Branco Mello et al. Sífilis congênita, escolaridade materna e cuidado pré-natal no Pará entre 2010 e 2020: um estudo descritivo. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 4, p. 12934-12945, 2022.

SOARES, Maria Auxiliadora Santos; AQUINO, Rosana. Associação entre as taxas de incidência de sífilis gestacional e sífilis congênita e a cobertura de pré-natal no Estado da Bahia, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, p. e00209520, 2021.

PAIVA MF DA CM DE, FONSECA SC. Sífilis congênita no Município do Rio de Janeiro, 2016-2020: perfil epidemiológico e completude dos registros. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 14º de abril de 2023 [citado 5º de outubro de 2025];56(1):e-198451.

ELLER, Bruna Betiatti Benatatti; JUNQUEIRA, Marcelle Aparecida de Barros; ARAÚJO, Lucio Borges de. Sífilis congênita relacionada à cobertura da atenção primária à saúde e do pré-natal: análise espacial, Minas Gerais, 2020-2022. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 34, p. e20240495, 2025.

ALMEIDA, Anelisa Soares de et al. Sífilis na gestação, fatores associados à sífilis congênita e condições do recém-nascido ao nascer. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 30, p. e20200423, 2021.

COUTO CE, CASTANHEIRA ERL, SANINE PR, MENDONÇA CS, NUNES LO, ZARILI TFT, et al. Sífilis congênita: desempenho de serviços da atenção primária paulista, 2017. *Rev Saude Publica*. 2023;57:78. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057004965>

MICHELON, C.I et al. Influência da inserção pré-natal do parceiro no número de casos de sífilis congênita no Brasil. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 12, n. 14, p. e82121444506, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i14.44506. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/44506>. Acesso em: 5 out. 2025.



C A P Í T U L O 2

BIOMARCADORES GENÉTICOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA PRÉ- ECLÂMPsia: DESAFIOS E PERSPECTIVAS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516102>

Aridenio Dayvid da Silva

<https://orcid.org/0000-0001-6817-8866>

Álisson Araujo Gomes

<https://orcid.org/0009-0009-7211-5687>

Gisele Meireles Silveira

<https://orcid.org/0009-0004-2924-0742>

Priscila Alcântara de Brito

<https://orcid.org/0009-0001-0606-7578>

AdriSSia Jeovana Almeida Pereira dos Santos

<https://orcid.org/0009-0003-0855-6951>

Letícia de Fátima Oliveira de Sousa

<https://orcid.org/0009-0007-5265-5091>

Geane Sales Bezerra

<https://orcid.org/0009-0007-2091-7704>

Túlio Augusto Nogueira Colares

<https://orcid.org/0009-0007-3487-3183>

Louhanna Pinheiro Rodrigues Teixeira

<https://orcid.org/0000-0001-9273-4084>

José Juvenal Linhares

<https://orcid.org/0000-0003-1356-4182>

Anderson Weiny Barbalho Silva

<https://orcid.org/0000-0003-4105-426X>

Gelton Fonteles

<https://orcid.org/0000-0002-3206-2033>

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma doença multifatorial e multissistêmica, específica da gestação, classicamente diagnosticada pela presença de hipertensão arterial associada à proteinúria, que se manifesta em gestante previamente normotensa, após a 20ª semana de gestação. Atualmente, também se considera PE quando, na ausência de proteinúria, ocorre disfunção de órgãos-alvo (FEBRASGO, 2019; ACOG, 2013). Clinicamente, a PE é definida por elevação da pressão arterial (>140/90 mmHg) e proteinúria que excede 300 mg/dia ou 2+ de proteína em um teste de fita isolado ou, ainda, 1+ de proteína em dois teste de fita, podendo estar associada a presença de sinais de gravidade clínica e/ou laboratorial, mesmo sem proteinúria e desaparecendo após o puerpério (SHENOY; KANASAKI; KALLURI, 2010; YOUNG; LEVINE; KARUMANCHI, 2010).

A PE é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materno-fetal, afetando de 5 a 8% das gestantes. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os distúrbios hipertensivos da gestação constituem importante causa de morbidade grave, incapacidade de longo prazo e mortalidade tanto materna quanto perinatal. Em todo o mundo, 10% a 15% das mortes maternas diretas estão associadas à PE/eclâmpsia. (FEBRASGO, 2019)

Estes altos índices de mortalidade materna são devidos, principalmente, às complicações maternas como: coagulação intravascular disseminada, síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*), edema pulmonar, insuficiência renal aguda, descolamento prematuro da placenta, eclâmpsia, complicações hepáticas, tromboembolismo, entre outras (ZUGAIB, 2016; FEBRASGO, 2017). Observa-se que alguns fatores de risco aumentam a probabilidade do aparecimento dessa patologia como nuliparidade, diabetes mellitus; história familiar, hipertensão arterial crônica, PE em gestação anterior, entre outras (ZUGAIB, 2016).

Apesar do significado clínico da PE, o tratamento dessa desordem não mudou substancialmente com o passar do tempo, uma vez que os mecanismos subjacentes à sua etiopatogenia permanecem pouco elucidados. Assim, um desafio na atualidade seria identificar biomarcadores que detectassem essa síndrome, antes mesmo do aparecimento de suas manifestações clínicas, favorecendo alternativas para a prevenção e tratamento desta condição (SUN et al., 2019; TEIMOORI et al., 2019; YILMAZ et al., 2016; PINARBASI et al., 2020). Dessa forma, este capítulo possui como principal objetivo revisar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da pré-eclâmpsia correlacionando-os com os possíveis biomarcadores genéticos dessa doença.

FISIOPATOLOGIA DA PRÉ-ECLÂMPSIA

A etiologia da pré-eclâmpsia (PE) ainda não é totalmente compreendida, mas há consenso de que a placenta desempenha papel central nesse processo. Uma placentação anormal caracteriza-se pela interrupção da remodelação das artérias espirais maternas, levando à perfusão placentária insuficiente (ROBERTS; BELL, 2013; PARHAM, 2004). Estudos demonstram que a diferenciação deficiente do trofoblasto na PE resulta em fusão celular incompleta, formação de sinciotrofoblasto instável e invasão inadequada das artérias espirais (UZAN et al., 2011; KNERR; BEINDER; RASCHER, 2002). Esses eventos culminam em hipóxia placentária, ativação do sistema imune materno e resposta inflamatória exacerbada, comprometendo a placentação fisiológica (CUNHA et al., 2011; YOUNG; LEVINE; KARUMANCHI, 2010).

A cascata fisiopatológica decorrente envolve má perfusão placentária, geração de espécies reativas de oxigênio (EROS), desequilíbrio entre fatores pró e anti-angiogênicos, além de disfunção endotelial sistêmica materna (FERASGO, 2018). Nesse cenário, mecanismos epigenéticos também desempenham papel relevante: a metilação anormal do DNA é considerada o principal fator associado à PE, somando-se a alterações em modificações de histonas, como acetilação, e à regulação anômala de microRNAs e longos RNAs não codificantes em diferentes vias de sinalização, como ilustrado na figura 1 (KAMRANI et al., 2019).

Quando não tratadas, as mulheres grávidas com PE podem apresentar complicações como eclâmpsia, ruptura hepática, acidente vascular cerebral, edema pulmonar ou insuficiência renal, que podem ser letais (Dimitriadis et al., 2023; FEBRASGO, 2018). Além disso, a PE também está relacionada à restrição do crescimento fetal e ao parto prematuro devido, principalmente, a falta de suprimentos ao feto pela incorreta invasão vascular da decídua e miométrio (Figura 2). Crianças nascidas de mães com PE têm um risco aumentado de displasia broncopulmonar e paralisia cerebral, causadas por parto prematuro e por serem pequenas para a idade gestacional (Hansen et al., 2010).

Por ser uma síndrome sistêmica, há maior possibilidade de evoluir para situações de gravidade como eclâmpsia e síndrome HELLP. A eclâmpsia compreende a presença de crises tônico-clônicas generalizadas ou com quadro hipertensivo, podendo ocorrer durante o parto e perdurar até cerca de dez dias depois (Dimitriadis et al., 2023; Belay; Wudad, 2019). A causa exata das convulsões pode estar relacionada ao vasoespasma cerebral com isquemia local, a encefalopatia hipertensiva com hiperperusão, a edema vasogênico e a lesão endotelial (Zugaib; Pulcineli, 2016; Wright, 2017). Já a síndrome HELLP é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas associados à hemólise microangiopática, sendo este o principal fator característico da síndrome, à trombocitopenia e de alterações nos testes de função hepática (Ferrazzi et al., 2017; Sánchez).

As causas da PE não são claras e, apesar do seu significado clínico, o tratamento dessa desordem não mudou substancialmente com o passar do tempo, uma vez que os mecanismos subjacentes à sua etiopatogenia permanecem pouco elucidados. As hipóteses de que a causa da PE é pelo menos parcialmente genética é amplamente sugerida. Assim, um desafio na atualidade seria identificar biomarcadores moleculares que detectassem essa síndrome antes mesmo do aparecimento de suas manifestações clínicas ou padrões genéticos relacionados, favorecendo alternativas para a prevenção e tratamento (Sun et al., 2019; Teimoori et al., 2019).

Estudos pioneiros sugeriram que as causas genéticas da PE estariam relacionadas a um único gene dominante atuando na mulher (Arngrimsson; Bjornsson; Gelrason, 1995). Porém, outros teorizaram que o genótipo materno seria o principal responsável pela suscetibilidade de desenvolvimento da desordem, mas haveria uma pequena parte sendo desempenhada pelo genótipo fetal (Cooper; Brennecke, 1993). No mais, investigações indicam que a PE está sob controle genético multifatorial (Buurma et al., 2013; Chang; Seow, Chen, 2023). Acredita-se que a pré-eclâmpsia resulte de uma complexa interação entre componentes genéticos e fatores ambientais.

A evidência de um componente genético vem de estudos familiares, que mostraram que a PE é relativamente comum entre filhas e irmãs de mulheres com PE (Esplin et al., 2001). Além disso, a prevalência de pré-eclâmpsia difere entre vários grupos étnicos (Steegers et al., 2010). No entanto, a genética subjacente é complexa e atualmente não está claro quais genes estão envolvidos e como as variantes genéticas individuais contribuem para a PE.

CONCEITO DE BIOMARCADORES GENÉTICOS

Biomarcador Genômico (GB) é definido como uma característica de DNA ou RNA que é um indicador de processos fisiológicos normais, processos patogênicos ou, ainda, de uma resposta a intervençãoista, podendo advir de formas terapêuticas ou de outra natureza. Nesse sentido, o DNA pode apresentar diferentes características, entre as quais incluem polimorfismos de nucleotídeo único, variabilidade de repetições de sequências curtas e modificação de DNA. Enquanto as características observadas no RNA incluem sequência e níveis de expressão de RNA, processamento de RNA como por exemplo, splicing e edição. Portanto, um biomarcador genômico deve refletir a expressão de um gene, a função de um gene ou regulação de um gene (NOVELLI et al., 2008).

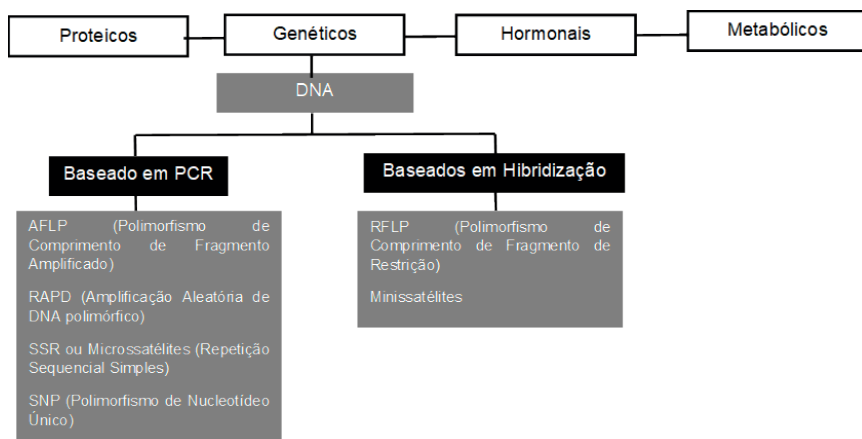
Os biomarcadores genéticos são elementos relevantes para o fornecimento de uma visão detalhada sobre as alterações fisiológicas de um organismo. Nesse sentido, podem ser identificados em testes genéticos, que visa buscar alterações em cromossomos, genes ou proteínas, sendo destinados à investigação de alterações

associadas a doenças hereditárias. Desse modo, a importância desses testes se pauta em confirmar ou descartar uma possível condição genética ou ajudar a mensurar a probabilidade de um portador desenvolver ou transmitir uma doença genética (NOVELLI et al., 2008).

A compreensão acerca da etiopatogenia das doenças em nível molecular contribui para a expansão de novos meios para a particularização de doenças, diagnóstico precoce, além de desenvolvimento de novos medicamentos. Por isso, é necessário diferenciar os testes genéticos para diagnóstico e prognóstico dos testes com fins farmacológicos. Os primeiros são destinados a identificar mutações genéticas precursoras de enfermidades ou polimorfismos que designam maior suscetibilidade da doença se manifestar, esses aspectos contribuem para enrobustecer uma melhor classificação da doença e desenvolvimento clínico mais informado. Enquanto os testes genéticos realizados para fins farmacogenômicos revelaram características de DNA e RNA relacionadas às respostas medicamentosas e, com isso, possibilitaram orientar terapias molecularmente direcionadas e personalizadas, ou para avaliar se a resposta terapêutica se mostra eficaz. (ZAMORA-OBANDO et al., 2022)

Classificação dos biomarcadores quanto a sua natureza

Os biomarcadores podem ser tanto genéticos, quanto proteicos, hormonais e metabólicos, são sinalizadores das alterações dos processos fisiológicos de um organismo. Assim, os biomarcadores proteômicos, são encontrados no sangue, fluidos ou nos tecidos e apresenta grande relevância para catalogar marcadores tumorais, como antígeno prostático específico (PSA) é utilizado na triagem do câncer de próstata (LINO et al., 2024). Já os biomarcadores hormonais são secretados pelas glândulas endócrinas e atuam regulando diversas funções do organismo, sendo importantes para o diagnóstico de doenças como diabetes e obesidade (MENEZES et al., 2022). Em relação aos biomarcadores metabólicos, são pequenos substratos ou produtos do metabolismo celular, possuem origem lipídica, glicídica ou proteica, cuja concentração pode estar alterada. Como foco, os biomarcadores genéticos incluem mutações no DNA, variações no número de cópias, polimorfismos de nucleotídeo e alterações epigenéticas, possuindo então diversas tecnologias para manipular e analisar tais marcadores (LINO et al., 2024).



Esquema 1 – Classificação dos biomarcadores quanto a sua natureza.

Adaptado de FALEIRO, 2007.

Classificação dos Biomarcadores Moleculares quanto a sua função

A Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos (FDA, *U.S. Food and Drug Administration*) e o Instituto Nacional de Saúde (NIH, *National Institutes of Health*) definiram de forma precisa os biomarcadores nos diferentes contextos de uso, pois, tornou-se imprescindível estabelecer definições claras para manter uma comunicação eficiente entre as diferentes áreas, para que a interligação entre as disciplinas seja apropriada (ZAMORA-OBANDO *et al.*, 2022).

Classificação	Definição	Propósito dos Biomarcadores
Suscetibilidade/risco	Indica o potencial de desenvolvimento de uma enfermidade, na qual o paciente não está clinicamente diagnosticado.	Orientar ações preventivas, como mudanças no estilo de vida e dieta
Predição	É estabelecida em indivíduos que já apresentam diagnóstico para uma condição médica	Avaliar a resposta de um indivíduo diante de um tratamento, medicamento ou agente ambiental
Segurança	Está presente durante uma exposição a agentes ambientais ou químicos que podem alterar a tradução de proteínas ou metabólitos	Indicar a presença e extensão de efeitos adversos (geralmente tóxicos) após a exposição a uma terapia ou agente ambiental.
Diagnóstico	Permite a avaliação tanto qualitativa, quanto quantitativa de uma doença, além de relacionar diversas patologias anteriormente confirmadas às condições individuais e do meio.	Tornar tal diagnóstico menos invasivo, uma vez que podem ser avaliados em matrizes de fácil obtenção como sangue, saliva e urina, evitando a necessidade de uma possível biópsia

Farmacodinâmico/ resposta e monitoramento	Permite compreender as alterações bioquímicas em indivíduos ou de um grupo, que ocorrem durante ou após a exposição a um produto médico ou agente ambiental.	Estabelecer bases fundamentadas para o desenvolvimento de medicamentos e para orientar estudos clínicos de dose-resposta na farmacoterapia
Ambientais	Avalia a exposição do paciente ao meio ambiente e aos agentes nocivos que pode ser mensurada através de biomarcadores que apresentam alterações a níveis molecular e celular	Prevenir danos à saúde originários de contaminantes presentes no ambiente, assim como a definir os níveis de exposição não prejudiciais aos indivíduos

Tabela 1 – Classificação dos biomarcadores quanto a sua função

Adaptado de ZAMORA-OBANDO et al., 2022.

PRINCIPAIS MARCADORES GENÉTICOS ESTUDADOS NA PRÉ-ECLÂMPسيا

A partir de dados epidemiológicos que indicam a natureza familiar da pré-eclâmpsia (PE) é possível sugerir o papel central que a genética assume na etiopatogenia da doença. As bases genéticas exatas ainda são desconhecidas, podendo ser mendeliana, poligênica/multifatorial ou mitocondrial. Fato é que as evidências reunidas até o momento descartam a hipótese de um único gene. Portanto, é necessário considerar os genótipos materno, fetais e paternos, além de fatores ambientais e maternos predisponentes.

Os principais marcadores genéticos estudados na pré-eclâmpsia refletem essa origem multifatorial e complexa, a seguir comentaremos sobre os mecanismos moleculares e celulares de maior destaque na pré-eclâmpsia.

A PE é um processo de estresse no sincício trofoblasto (STB) secundário a má perfusão materna (REDMAN et al., 2005). No estágio inicial da placentação, a proteína **Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (VEGF-A)** desempenha um papel crucial na disfunção da implantação placentária. Isso ocorre porque os níveis do VEGF-A, em condições de hipóxia, estão geralmente diminuídos na circulação materna. Essa condição pode ser explicada por um polimorfismo genético do VEGF-A que resulta em uma placentação deficiente, o que pode levar ao desenvolvimento precoce da pré-eclâmpsia. Em um estudo recente, Chiang et al. apontou que esse biomarcador é regulado pela molécula de RNA circular (CircRNA) em sua via de sinalização CircRNA_06354. A expressão anormal dessa molécula nas células placentárias, diferindo dos níveis encontrados no sangue das mesmas mulheres, sustentou a associação da superexpressão do CircRNA_06354 com a inibição da invasão, migração e formação de túbulos pelas células trofoblásticas em direção ao endométrio durante o início da pré-eclâmpsia, mesmo esse aumento não se traduzindo em elevação dos níveis circulantes de VEGF-A por consenso.

Ainda com relação ao processo de angiogênese placentária, o Fator **Solúvel tipo Tirosina-quinase (sFlt-1)** é um antagonista circulante ao VEGF e também está presente na circulação materna. O seu aumento de concentração correlaciona-se à redução da invasão trofoblástica e a lesão endotelial sistêmica que precede o aparecimento de sinais clínicos da pré-eclâmpsia, estando seu nível diretamente relacionado à gravidade da doença. Geneticamente, a sua expressão está relacionada ao aglomerado de microRNAs do cromossomo 19 (C19MC) que aparecem por volta da 5ª semana de gestação. Diferentes tipos de miRNAs do C19MC possuem funções variadas, sendo que alguns são essenciais para uma placentação adequada e atuam seletivamente na atenuação da migração dos trofoblastos humanos. A desregulação do C19MC impacta a diferenciação trofoblástica, invasão e angiogênese. Mais especificamente, A superexpressão de miR-517a/b/c nos trofoblastos extravilosos primários do primeiro trimestre resulta na redução da invasão trofoblástica e no aumento da liberação da proteína antiangiogênica sFlt-1 (CHIANG et al., 2024).

Outro regulador da angiogênese placentária é o **Fator de Crescimento Placentário (PLGF)**, uma glicoproteína da família do VEGF. Seu desequilíbrio na PE tem base genética multifatorial que envolve polimorfismos genéticos individuais, variantes nos genes de receptores de PLGF e alterações funcionais de fatores de transcrição (SORICE et al., 2012; RUGGIERO et al., 2021; LECARPENTIER et al., 2020). Em gestantes com PE, a diminuição do PLGF ocorre principalmente devido ao aumento de sFlt-1 circulante, que se liga ao fator de crescimento placentário reduzindo sua fração livre funcional (CHAPPEL et al., 2020). Nesse cenário, variações nos níveis de PLGF ou na relação sFlt-1/PLGF têm se mostrado de grande utilidade, sobretudo para descartar o diagnóstico de pré-eclâmpsia em situações suspeitas. Além disso, em casos específicos, também podem funcionar como ferramenta complementar para confirmar pré-eclâmpsia grave, especialmente naqueles em que há risco de evolução para a necessidade de interrupção da gestação em até 14 dias (Chappel LC, 2013 *apud* Korkes HA 2025, p. 12).

Em cenário clínico a razão sFlt-1/PLGF < 38 praticamente exclui pré-eclâmpsia por uma semana, enquanto valores > 85 antes de 34 semanas ou > 110 após 34 semanas sugerem fortemente a doença, e resultados intermediários requerem correlação clínica para confirmação diagnóstica (COSTA et al., 2022). Já, utilizando o PLGF de forma isolada, resultados < 100 pg/mL é altamente sugestivo de pré-eclâmpsia; em resultados limítrofes, caso a suspeita clínica permaneça, o diagnóstico deve ser considerado, e, se for afastado, a gestante precisa de reavaliação clínica em no máximo uma semana (NICE, 2022).

A **Proteína Plasmática Associada à Gravidez (PAPP-A)**, uma glicoproteína derivada do trofoblasto, atua na ligação de Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina (IGF). Este biomarcador sérico é utilizado no primeiro trimestre de gestação

para prever a pré-eclâmpsia, fazendo parte do algoritmo de screening recomendado pela Fetal Medicine Foundation (FMF) - junto a pressão arterial materna, índice de pulsatilidade da artéria uterina e níveis de PIGF - (TZANAKI et al., 2025). Diversos estudos e meta-análises demonstram que níveis reduzidos de PAPP-A no primeiro trimestre estão associados a maior risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia, tanto de início precoce quanto tardio, embora o valor preditivo seja mais robusto para casos de início precoce (KUC et al., 2013). As variantes genéticas no gene da PAPP-A afetam tanto a quantidade quanto a atividade da proteína. Entre os polimorfismos mais estudados, o rs7020782 está associado a menor atividade proteolítica e redução da liberação de IGF (BØTKJÆR et al., 2019) enquanto o Cys327Cys aparece com maior frequência em pacientes com PE, sugerindo predisposição genética para complicações gestacionais (MURAVSKÁ et al., 2011). Em modelos animais, a ausência total de PAPP-A compromete o crescimento fetal devido à falta de clivagem de IGFBP-4, que regula a biodisponibilidade do IGF e, por consequência, o crescimento e desenvolvimento placentário e fetal (CONOVER et al., 2004). Em conjunto, essas evidências mostram que alterações genéticas no gene PAPP-A impactam diretamente o eixo IGF e estão intimamente ligadas ao risco de distúrbios como a pré-eclâmpsia. Entretanto, comparando o desempenho isolado da PAPP-A com outros marcadores, como o PIGF, não é demonstrado ganho adicional relevante, sendo inferior aos outros biomarcadores na detecção da PE precoce (WAH et al. 2022). Portanto, seu uso deve ser considerado apenas em algoritmos multiparamétricos.

Outro marcador sérico de importância é a **Desintegrina e Metaloprotease 12 (ADAM-12)**. Assim como a PAPP-A, essa molécula é secretada pela placenta e atua sobre IGFs na circulação materna do primeiro trimestre. Por ser da família de proteases que exerce um papel importante na invasão trofoblástica e nos papéis subsequentes de proliferação e manutenção, seus níveis reduzidos são também associados à fisiopatologia da PE de início precoce (CHRISTIANS et al., 2016). Há evidências de que o ADAM-12 seja regulado por microRNAs, mais especificamente o MiR-135b-5p, que induz à supressão da invasão trofoblástica e aceleram sua apoptose (SUN et al., 2023). Apesar das associações consistentes entre os níveis do primeiro trimestre e o desenvolvimento subsequente da doença, ainda há poucos estudos sobre como ela e seus substratos IGF influenciam a migração e invasão celular, como são reguladas e quais são os mecanismos que explicam essas associações com a doença (CHRISTIANS et al., 2016).

Ademais, outro biomarcador que pode ser promissor é a **Proteína Placentária 13 (PP-13)**, também chamada de galectina-13. A PP-13 é expressa pelo sinciotrofoblasto e está envolvida na implantação placentária, remodelamento arterial materno e no processo inflamatório placentário. A sua importância aumenta quando citamos seu papel na tolerância imunológica ao feto, por meio da promoção de apoptose de

leucócitos maternos 19. Em condições ideais essa proteína promove vasodilatação que reduz a resistência vascular uterina provendo um fluxo sanguíneo adequado ao desenvolvimento placentário e crescimento fetal. No estado de PE, os níveis de PP-13 encontram-se reduzidos no primeiro trimestre, indicando uma disfunção na sua expressão e liberação, podendo servir como um marcador diagnóstico valioso, especialmente nas formas precoces (VASILHACE et al., 2022; THAN et al., 2014). Polimorfismos genéticos levam a variantes no gene LGALS13 - que codifica essa proteína placentária - por meio de alguns mecanismos, sendo os principais: deleção de timina na posição 221 (DELT221) e polimorfismos no genótipo "A/C" na posição -98 do promotor do gene. Essas mudanças seriam responsáveis pela menor expressão de PP-13 e pela diminuição da função imunorreguladora da proteína, aumentando o risco de desenvolvimento de PE.

Em resumo, esses são os principais biomarcadores estudados hoje na predição de Pré-Eclâmpsia, apesar de haver muitos ainda em pesquisa que podem se demonstrar promissores no futuro. No contexto brasileiro, de acordo com a FEBRASGO, a utilização desses marcadores no acompanhamento pré-natal ainda não é viável, tendo em vista que a sensibilidade desses testes ainda é baixa. Portanto, segue a recomendação da OMS para a predição de PE ser baseada na história clínica da paciente.

TECNOLOGIAS E METODOLOGIAS DE DETECÇÃO

A respeito das técnicas e metodologias de detecção dos genes estudados é necessário ressaltar que inúmeras técnicas existem atualmente e a tendência é que essas técnicas avancem cada vez mais ao longo dos anos, pois o avanço na identificação de biomarcadores genéticos para a pré-eclâmpsia (PE) é fortemente dependente da evolução das metodologias de detecção. Diante disso, é importante começar explicando as técnicas mais clássicas que foram amplamente utilizadas para detectar variantes relacionadas com a suscetibilidade de manifestação da doença, porém mesmo com boa aplicabilidade, apresentam limitações quanto à sensibilidade, reprodutibilidade e custo-benefício em larga escala. Diante do exposto, tais técnicas são obtidas a partir de marcadores moleculares e são baseadas nas mutações da sequência de nucleotídeos dentro do genoma do indivíduo e são os marcadores mais confiáveis disponíveis (Yang et al., 2013).

O marcador RFLP (Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Restrição) permite substituições, inserções, deleções, duplicações e inversões de bases de nucleotídeos em todo o genoma e funciona a partir da digestão enzimática do DNA genômico de diferentes indivíduos, o que forma fragmentos de DNA de tamanhos variados que são separados por análise eletroforética, posteriormente são hibridizados com sondas homólogas radioativas ou quimioluminescentes e expostos a um filme de raios X (Yang et al., 2013).

O AFLP (Polimorfismo de Comprimento de Fragmento Amplificado) é formado também a partir da digestão enzimática seguida por ligações dos fragmentos digeridos com adaptadores sintéticos e amplificados, essa técnica é feita com primers específicos e complementares ligados a uma sequência seletiva nos adaptadores, posteriormente ocorre a separação subsequente dos fragmentos amplificados que são visualizados por autorradiografia (Blears; De Grandis; Lee; Trevors, 1998).

O marcador de DNA microssatélite, SSRs consistem em sequências repetidas comuns em genomas eucarióticos formados, geralmente, por até 6 pares de bases (pb) repetidos, tais repetições contêm sequências importantes para a regulação da expressão gênica e os motivos de suas repetições são altamente variáveis entre diferentes espécies e até mesmo entre diferentes indivíduos da mesma espécie, o que permite projetar primers ao amplificar as sequências de repetição do núcleo por meio de PCR (Tautz, 1989).

Os marcadores SNPs formam regiões codificantes e não codificantes do genoma e são vitais na variação gênica, também são abordagens preferidas na genotipagem por sua estabilidade, pois consistem em uma sequência polimórfica gerado por mutação, geralmente de transições de nucleotídeos na sequência de DNA, a técnica de análise é composta de uma hibridização dos fragmentos de DNA que gera marcadores bialélicos que indicam polimorfismo específico em dois alelos de uma população, isso permite detectar variantes associadas à suscetibilidade da doença, oferecendo boa aplicabilidade (Yang et al., 2013).

Outro método recente e promissor surgiu a partir dos anos 2000 quando foram incorporadas tecnologias de alto rendimento que consistem na análise do genoma de uma superfície sólida com milhares de fragmentos de DNA conhecidos buscando encontrar alterações nas cópias dos genes, mutações e outras modificações que podem afetar a função genética (Yang et al., 2013), essa tecnologia de alto rendimento associado ao estudo de Associação Genômica Ampla (GWAS) permite encontrar variantes genéticas associadas à pré-eclâmpsia, além de viabilizar o desenvolvimento de pontuações de risco poligênico (PRS) que podem ser usadas para rastrear possíveis complicações ou eventos relacionados à hipertensão crônica como a pré-eclâmpsia (Nurkkala et Al., 2023).

Nesse sentido, tais marcadores de DNA são detectados por diferentes métodos, sendo amplamente utilizados a hibridização e a reação em cadeia da polimerase (PCR). A técnica PCR consiste em uma amplificação bem sucedida de uma sessão do DNA, assim, o biomarcador poderá ser detectado mesmo que esteja em quantidades mínimas (AMITEYE, 2021). Além disso, a técnica de hibridização possibilita localizar com precisão um gene, observar sua distribuição em uma população celular e relacioná-los com seus processos patológicos. Nessa reação ocorre o pareamento de

nucleotídeos de DNA e/ou RNA através de sondas sintetizadas de forma rigorosa, posteriormente são marcadas com radioisótopos ou materiais não radioativos para a sua introdução em uma molécula de ácido nucleico (SILVA-VALENZUELA et al., 2006).

DESAFIOS ATUAIS

A identificação de biomarcadores genéticos para o diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia (PE) tem apresentado avanços significativos, mas ainda há inúmeros desafios a serem superados antes de alcançar a aplicação clínica de rotina. Primeiramente, é importante destacar a PE como uma condição heterogênea, com perfis clínicos diversos, como o início precoce (<34 semanas), as formas com restrição de crescimento intrauterino e as associações com comorbidades maternas, o que dificulta a descoberta de marcadores universais e a validação consistente de limites de corte entre diferentes coortes (TOMKIEWICZ; DARMOCHWAŁ-KOLARZ, 2024). Embora biomarcadores angiogênicos como sFlt-1/PIGF já sejam utilizados para suporte diagnóstico, os marcadores genéticos ainda carecem de validação robusta em coortes amplas e multicêntricas (LIU et al., 2022).

Na esfera genômica, as pontuações de risco poligênico (PRS) têm mostrado associação com predisposição genética à hipertensão e ao risco de PE, particularmente as formas graves. Um estudo com quase 140 mil mulheres observou hazard ratios significativos para hipertensão gestacional e PE ao comparar grupos com diferentes PRS (NURKKALA et al., 2023), e outro estudo originado na coorte Tohoku (TMM BirThree) apontou que os PRS maternos de pressão arterial (SBP e DBP), e até paternos externamente, adicionam valor preditivo além dos preditores clínicos, especialmente o DBP-PRS calculado via LDpred2 (OHSETO et al., 2025). Apesar dessas associações, os ganhos incrementais permanecem modestos, e sua generalização é limitada pela predominância de populações europeias nesses estudos, o que reforça a necessidade de ajustar os PRS para diferentes grupos étnicos e combiná-los com dados clínicos e laboratoriais.

As abordagens epigenômicas baseadas em metilação de cfDNA têm se destacado pela capacidade de capturar alterações placentárias precoces. Estudos recentes identificaram padrões de metilação diferenciados entre gestantes com e sem PE, com AUC de aproximadamente 0,75 em algumas coortes, especialmente nas formas de início precoce (BAETENS et al., 2024). No entanto, essas evidências ainda são preliminares, geralmente baseadas em coortes de pequeno tamanho e com variabilidade significativa nos protocolos de amostragem e análise. Nesse sentido, destacam-se desafios técnicos como a baixa fração fetal no plasma materno, ruídos de fundo e a necessidade de padronização bioinformática antes da aplicação clínica desse método em larga escala (YU et al., 2024).

Investigações envolvendo microRNAs circulantes (miRNAs) placenta-específicos também têm apresentado resultados promissores, com miR-181 identificado como potencial preditor em meta-análise recente. No entanto, há baixa convergência entre os painéis de assinatura, além da falta de padrões de normalização, variabilidade entre tipos de amostras (soro **vs** plasma) e momentos gestacionais diferentes (KOUSHKI *et al.*, 2025). A ausência de padronização e clareza nos pontos de corte impede que os resultados sejam traduzidos para a prática clínica.

Outro desafio central é a transição do estágio de descoberta para a implementação clínica, com muitos estudos ainda em fase exploratória. Grande parte utiliza amostras pequenas, validação interna e falta de ensaios prospectivos com validação externa. Poucos estudos avaliam métricas de utilidade clínica, como reclassificação de risco ou impacto em desfechos materno-fetais, limitando a relevância prática desses achados (BAETENS *et al.*, 2024; YU *et al.*, 2024).

A integração multimodal, combinando dados clínicos, laboratoriais e ômicos, é a abordagem mais promissora para o diagnóstico precoce, mas é vulnerável a sobreajuste (overfitting), especialmente em coortes pequenas ou sem padronização metodológica entre centros (BAETENS *et al.*, 2024). Modelos baseados em aprendizado de máquina precisam demonstrar ganho real em utilidade clínica, custo-efetividade e aplicabilidade.

A equidade genética e epidemiológica representa outra lacuna crítica. Muitas descobertas derivam de populações de ascendência europeia (NURKKALA *et al.*, 2023), com restrita generalização para contextos miscigenados como o Brasil. Isso enfatiza a necessidade de consórcios multicêntricos globais que incluam diversidade genética, técnica e ambiental.

Há também barreiras práticas significativas: testes genômicos e epigenômicos exigem infraestrutura técnica, bioinformática e recursos financeiros ainda pouco presentes em larga escala, sobretudo em regiões de maior incidência de PE (MACDONALD *et al.*, 2021). A justificativa para implementação deve incluir comparações com métodos consolidados como rastreamento clínico, doppler, marcadores angiogênicos e avaliação de custo-efetividade.

Por fim, aspectos éticos e regulatórios emergem com o uso crescente de dados genéticos maternos, fetais e paternos. Questões relativas a consentimento informado ampliado, retorno de resultados incidentais, governança de dados e implicações futuras, como o risco cardiovascular materno, exigem clareza e protocolos éticos robustos (HORN; HALL; LUCAUSSEN, 2024).

Em resumo, embora a epigenômica de cfDNA e as assinaturas de miRNAs, principalmente, tenham potencial significativo, a aplicação clínica dos biomarcadores genéticos para diagnóstico precoce de PE apresenta desafios, como a heterogeneidade biológica, a falta de estudos prospectivos multicêntricos, a ausência de padronização,

a deficiência de validações externas, as limitações técnicas ou logísticas e as questões éticas. Sob essa ótica, superar essas barreiras requer colaboração multidisciplinar, investimentos em estudos longitudinais multicêntricos, padronização metodológica e tecnologias acessíveis, a fim de reduzir o impacto da PE na saúde materno-fetal.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A respeito das perspectivas futuras é necessário analisar o cenário de aplicação do conhecimento adquirido com esse estudo para projetar os impactos a longo e médio prazo. O conhecimento genético permite identificar a predisposição precoce na população alvo ao delimitar e reconhecer painéis genéticos compatíveis que contenham os biomarcadores por esse estudo investigados e a partir daí complementar os algoritmos de classificação de risco atuais para cada paciente durante, antes e até mesmo após a gestação, e pode, contribuir para subsidiar o aconselhamento pré-concepcional e a otimização da saúde (Honigberg et al., 2023).

Atualmente, mesmo com a limitação das evidências disponíveis de qualidade e quantidade sobre a eficácia dos testes genéticos, recomendações respaldadas em evidências já estão disponíveis para algumas aplicações genômicas que podem reduzir a morbidade e a mortalidade, e muitas outras devem surgir na próxima década que podem ser aplicados em programas de triagem populacional feitos por profissionais de saúde pública e em ambientes de atenção primária para detecção precoce de casos e intervenção para efetuar mudanças comportamentais (Marzuillo et al., 2014).

Nesse contexto, embora não existam ainda disposições baseadas em marcadores genéticos específicos aplicados clinicamente, o conceito está em desenvolvimento dentro da genômica preditiva, o estudo genético possibilita aprimorar o que muitos apostam ser o futuro da medicina com o cuidado individualizado e personalizado, visto que o estudo busca traços individuais com expressões e interações diferentes em cada mulher e de acordo com cada realidade de cuidado, logo a assistência em saúde se torna mais completa e precisa tanto na prevenção quanto no próprio cuidado em fase ativa da doença já que agora sabe-se exatamente contra o que estão lutando e como derrotá-lo revolucionando também os tratamentos e abrindo portas para diversas parcerias e descobertas em saúde, em conjunto, esses achados podem ter implicações para o avanço na predição, prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia (Honigberg et al., 2023).

Além disso, com esse estudo é possível estimular a exploração de alvos moleculares para terapias inovadoras que restauram o equilíbrio angiogênico materno-fetal e reduzem a lesão endotelial através do desenvolvimento de algoritmos que podem indicar profilaxia personalizada com aspirina ou estratégias de acompanhamento intensivo para gestantes (Wang et al., 2022). Além disso, a partir desses estudos

pode-se associar fatores de risco modificáveis ou não e fatores protetores que possam contribuir ou evitar o surgimento da pré-eclâmpsia em gestantes, bem como aumentar o nível de evidência das recomendações em saúde traçando alvos terapêutico para modulação direta ou indireta na prevenção e/ou tratamento da pré-eclâmpsia (Honigberg et al., 2023). Diante do cenário personalizado do cuidado, o estudo desses genes e fatores de risco associados podem guiar e contribuir com a expansão de estudos mais avançados e robustos sobre o papel de outros determinantes séricos como a vitamina D e Cálcio, além de estimular soluções mais acessíveis, simples, mais conservadoras e menos invasivas de prevenção da pré-eclâmpsia como suplementações individualizadas e controle dos níveis séricos dessas substâncias de forma mais atenta (Ushida et al., 2025) e (Gunabalasingam et al., 2023).

Outra contribuição importante dessa pesquisa é refinar e ampliar uma base de dados mundial carente de pesquisas que investigam as populações latino-americanas, africanas e indígenas, visto que atualmente a maioria dos estudos de associação genética foram feitos em países europeus ou asiáticos, o que limita a generalização e envia os dados achados até então por não refletir a população real mundial, portanto esse estudo contribui também diretamente para futuramente garantir a equidade em saúde de precisão para comunidades racializadas (Valiani et al., 2023). Além disso, não existe um padrão único de ouro pelo qual a população e o desenho do estudo devem ser selecionados, além de que os testes genéticos preditivos precisam ser avaliados em populações representativas para o uso pretendido, portanto, a heterogeneidade da população estudada é de grande importância, pois a expressão genética é também influenciada pelos fenômenos ambientais e até mesmo sociais, assim, tendo como público estudado pessoas de diversas classes sociais, etnias, profissões, níveis de escolaridade é possível observar o comportamento genético de cada subgrupo analisado e personalizar ainda mais o cuidado desde a primeira consulta do pré-natal ou até mesmo antes disso (Janssens e van Duijn, 2009).

Ademais, bons biomarcadores têm o potencial de aumentar a precisão no diagnóstico e na classificação de doenças, bem como no monitoramento terapêutico, e a sua combinação de múltiplos aprimora a sensibilidade e especificidade dos testes e possibilita compreender interações entre genética e ambiente (nutrição, infecções, poluição, desigualdade socioeconômica) e os recentes avanços tecnológicos em genética, genômica, proteômica e bioinformática oferecem uma grande oportunidade para a descoberta de biomarcadores (Collins et al., 2006). No entanto, a qualidade de um bom biomarcador depende da sua alta especificidade com sensibilidade preservada, o que os torna difíceis de encontrar para muitas doenças e faz com que os pesquisadores combinem um grande número de biomarcadores, cada um dos quais, isoladamente, pode não oferecer especificidade e sensibilidade satisfatórias,

o que levanta o questionamento a respeito da demanda de mais pesquisas com banco de dados mais heterogêneos e complexos que permitam observar padrões genéticos dentro de populações ou subgrupos dessas populações e assim descobrir possíveis biomarcadores confiáveis e específicos de forma isolada que possam nortear o rastreio e terapêutica de pré-eclâmpsia de forma específica, assertiva, respaldada por evidências científicas e bem direcionada (Collins et al., 2006).

APLICAÇÕES ÉTICAS E SOCIAIS

O estudo genômico é um campo relativamente novo, mas seus benefícios já são vistos cotidianamente no mundo inteiro, principalmente no que se refere à saúde pública. Na medicina, a genômica humana é utilizada para prevenir, diagnosticar, monitorar e tratar condições de base genética por meio de tecnologias que permitem avaliar a sensibilidade ou predisposição de doenças, diferenciar mutações de linha germinal ou somática, selecionar medicações com base nos determinantes genéticos do metabolismo entre outras inúmeras possibilidades. Porém, as dimensões éticas, jurídicas e sociais devem ser consideradas quando tocamos nesse assunto, pois criam riscos consideráveis se utilizadas de forma inadequada ou para fins que configurem abuso de direito. Pensando nisso, a OMS, instituições internacionais e o próprio governo encontram-se em constante elaboração de normas técnicas para a utilização de informações genômicas a fim de regular o compartilhamento, a publicação e a alocação de créditos dos dados genômicos (Relatório do Conselho Científico da OMS, 2024).

No contexto da Pré-Eclâmpsia (PE), devemos apontar os aspectos éticos da genotipagem relacionados à reprodução humana e à antecipação de doenças multifatoriais no âmbito das diferentes realidades sociais em que as gestantes estão inseridas. Considerando essa complexidade de fatores, o estudo sobre o processo saúde-doença, principalmente no Brasil, tem que levar sempre em consideração o conceito de vulnerabilidade na determinação de epidemiologia clínica, ou seja, buscar integrar as condições individuais - como gênero, idade, origem familiar, escolaridade e acesso a serviços e bens sociais - na saúde reprodutiva (QUEIROZ, 2018).

Atualmente, no acompanhamento pré-natal já é feita a triagem de gestantes hipertensas e/ou com fatores de risco para desenvolver pré-eclâmpsia com base na história clínica da paciente (FEBRASGO, 2018). Nesse cenário, considerando os biomarcadores já citados anteriormente, introduzir novos testes nessa rotina deve levar em conta o binômio risco-benefício no que diz respeito a: custos elevados ao sistema de saúde, limitações de sensibilidade e o estresse e ansiedade causados por mais procedimentos durante a gestação, principalmente se forem considerados invasivos. Portanto, fica em aberto a questão sobre até onde seria benéfico aprofundar

esse nível de rastreamento, uma vez que apesar dos indícios de que esses marcadores tenham papel central na fisiopatologia da doença, ainda há uma escassez de recursos para oferecer suporte materno diante do quadro de desfechos negativos que um rastreamento mais amplo pode trazer.

Por fim, o que pode ser considerado atualmente é que, independente da estratégia de predição adotada, deve-se sempre garantir que as gestantes tenham acesso a informações claras sobre os procedimentos de intervenção e monitoramento aos quais forem submetidas, garantindo assim a transparência sobre resultados, limitações, opções de manejo e desfechos maternos e fetais a curto e longo prazo (WRIGHT et al., 2020).

REFERÊNCIAS

TOMKIEWICZ, J.; DARMOCHWAŁ-KOLARZ, D.. Biomarkers for early prediction and management of preeclampsia: A comprehensive review. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 30, p. e944104, 2024.

LIU, Y. et al. Identificação e validação de uma assinatura diagnóstica de cinco genes para pré-eclâmpsia. **Frontiers in genetics**, v. 13, p. 910556, 2022.

NURKKALA, J. et al. Associations of polygenic risk scores for preeclampsia and blood pressure with hypertensive disorders of pregnancy. **Journal of hypertension**, v. 41, n. 3, p. 380–387, 2023.

OHSETO, H. et al. Preeclampsia prediction with maternal and paternal polygenic risk scores: the TMM BirThree Cohort Study. **Scientific reports**, v. 15, n. 1, p. 13743, 2025.

BAETENS, M. et al. Avanço no diagnóstico e avaliação precoce do risco de pré-eclâmpsia por meio do perfil de metilação de DNA não invasivo e livre de células. **Epigenética clínica**, v. 16, n. 1, p. 182, 2024.

YU, Y. et al. Predição não invasiva de pré-eclâmpsia usando o perfil de DNA livre de células plasmáticas maternas e fatores de risco clínicos. **Frontiers in Medicine**, v. 11, p. 1254467, 2024.

KOUSHKI, M. et al. O potencial valor preditivo do miR-181 em mulheres com pré-eclâmpsia: uma revisão sistemática e meta-análise. **BMC gravidez e parto**, v. 25, n. 1, p. 474, 2025.

HORN, R.; HALL, A.; LUCASSEN, A. Considerações éticas em testes genômicos pré-natais. **Boas práticas e pesquisa. Obstetrícia e Ginecologia Clínica**, v. 97, n. 102548, p. 102548, 2024.

MACDONALD, T. *et al.* Ferramentas clínicas e biomarcadores para prever pré-eclâmpsia. **EBioMedicine**, v. 75, n. 103780, p. 103780, 2022.

NOVELLI, G. *et al.* Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation. **Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases**, v. 5, n. 2, p. 149–154, 2008.

ZAMORA-OBANDO, H. *et al.* Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. **Química nova**, 2022.

LINO, L. *et al.* Uso de biomarcadores na detecção precoce de câncer: Uma revisão de literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 13, n. 8, pág. e4013846517, 2024.

AMITEYE, S. Conceitos básicos e metodologias de sistemas de marcadores de DNA no melhoramento molecular de plantas. **Heliyon**, v. 7, n. 10, p. e08093, 2021.

SILVA-VALENZUELA, M.G. *et al.* Hibridização in situ com sonda não radioativa para mRNA: princípios e aplicações em patologia. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 3, pág. 207–213, 2006.

MENEZES, C.A. *et al.* Polimorfismos genéticos e concentrações plasmáticas de leptina (rs7799039) e adiponectina (rs17300539) associados à obesidade em crianças e adolescentes. **Revista paulista de pediatria: órgão oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo**, v. 40, 2022.

FALEIRO, F. **Marcadores genético-moleculares aplicados a programas de conservação e uso de recursos genéticos**. 1. ed. Planaltina, DF : Embrapa Cerrados, 2007.

Honigberg, M.C; Truong, B.; Khan, R.R *et al.* Predição poligênica de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional. **Nature Medicine**, v. 29, n. 6, p. 1540-1549, 2023.

USHIDA, T. *et al.* Suplementos alimentares e prevenção da pré-eclâmpsia. **Hypertension Research**, v. 48, n. 4, p. 1444–1457, 2025.

WANG, Y. *et al.* Aspirina para a prevenção da pré-eclâmpsia: Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados controlados. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, 2022.

MARZUILLO, C. *et al.* Testes genéticos preditivos para doenças complexas: uma perspectiva de saúde pública. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 2, pág. 93–97, 2014.

COLLINS, C.D. *et al.* A aplicação de tecnologias genômicas e proteômicas na medicina preditiva, preventiva e personalizada. **Farmacologia Vascular**, [S. l.], v. 45, n. 5, p. 258-267, 2006.

VALIANI, A.A. *et al.* Equidade em saúde de proteção para comunidades racializadas. **Revista Internacional de Equidade em Saúde**, v. 22, n. 1, p. 259, 2023.

JANSSENS, A.C.W.; VAN DUIJN, C.M. Predição genômica de doenças comuns: considerações metodológicas para pesquisas futuras. **Medicina genômica**, v. 1, n. 2, p. 20, 2009.

GUNABALASINGAM, S. *et al.* Intervenções de suplementação de micronutrientes em mulheres pré-concepcionais e gestantes com risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia: uma revisão sistemática e meta-análise. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 7, p. 710–730, 2023.

SHENOY, V.; KANASAKI, K.; KALLURI, R. Pre-eclâmpsia: connecting angiogenic and metabolic pathways. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 9, p. 529-536, 2010.

YOUNG, B. C.; LEVINE, R. J.; KARUMANCHI, S. A. Pathogenesis of preeclâmpsia. **Annual Review of Pathological Mechanical Disease**. v. 5, p. 173-192, 2010.

ZUGAIB M.; PULCINELI R. **Obstetrícia**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2016. p. 1329.

TEIMOORI, B. *et al.* Renalase rs10887800 polymorphism is associated with severe pre-eclâmpsia in southeast Iranian women. **Journal of cellular biochemistry**, v. 120, n. 3, p. 3277-3285, 2019.

Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Série Orientações e Recomendações **FEBRASGO**. n. 8, 2017.

PINARBASI, E. *et al.* STOX1 gene Y153H polymorphism is associated with early-onset preeclâmpsia in Turkish population. **Gene**. v. 754, n. 14, p 48-94, 2020.

SUN, W. *et al.*, Association between polymorphism in Cyclophilin A gene and its serum and placental expression in Han Chinese women with severe preeclâmpsia. **Pregnancy Hypertension**. v. 15, p. 84–92, 2019.

YILMAZ, Z. V. *et al.* A novel marker in pregnant with preeclâmpsia: renalase. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**. v. 30, n. 7, p. 808-813, 2017.

KAMRANI, A. *et al.* The role of epigenetic changes in preeclampsia. **Biofactors**, v.45, n. 5, p. 712-724, 2019.

DIMITRIADIS, E. *et al.* Author Correction: Pre-eclampsia. **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 9, n. 1, p. 35, 2023.

GILBERT, J.S. *et al.* Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 294, n. 2, p. H541-H550, 2008.

HANSEN, A.R., BARNÉS, C.M., FOLKMAN, J., MCEL RATH, T.F. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. **The Journal of pediatrics**, v. 156, p. 532-36, 2010.

BELAY, A. S., WUDAD, T. Prevalence and associated factors of pre-eclampsia among pregnant women attending anti-natal care at Mettu Karl referral hospital, Ethiopia: cross- sectional study. **Clinical hypertension**, v. 25, n. 1, p. 14, 2019.

WRIGHT, W. L. Neurologic complications in critically ill pregnant patients. **Handb Clin Neurol**, v. 141, p. 657-674, 2017.

SANCHEZ, A. Z. A., PONCE, V. A. A., BENÍTEZ, F. D. M. Caracterización de las pacientes con síndrome HELLP. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología**, v. 42, n. 4, p. 443-450, 2016.

FERRAZZI, E. *et al.* Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 218, n. 1, p. 124, 2017.

ROBERTS, J.M.; BELL, M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven 't we cured the disease? **J Reprod Immunol**, v. 99, p. 1-9, 2013.

UZAN, J., CARBONNEL, M., PICONNE, O., ASMAR, R., AYOUBI, J.M. Pre-eclampsia – pathophysiology, diagnosis, and management. **Vasc Health Risk Manag**, v. 7, p. 467- 474, 2011.

PARHAM P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. **The Journal of experimental medicine**, v. 200, n. 8, p. 951-955, 2004.

KNERR, I., BEINDER, E., RASCHER, W. Syncytin, a novel human endogenous retroviral gene in human placenta: Evidence for its dysregulation in preeclampsia and HELLP syndrome. **Am J of Obstet Gynecol**, v. 186, p. 210-213, 2002.

CUNHA, V.M.D.P. *et al.* Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in pre-eclampsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 33, n. 7, p. 158-63, 2011.

ARNGRIMSSON, R., BJORNSSON, H., GELRASON, R.T. Analysis of difference inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome. **Hypertens Preg**, v. 4, p. 27-38, 1995.

BUURMA, A.J. *et al.* Genetic variants in pre- eclampsia: a meta-analysis. **Hum Reprod Update**, May-Jun, v. 19, n. 3, p. 289-303, 2013.

CHANG, K.J., SEOW, K.M., CHEN, K.H. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. **Int J Environ Res Public Health**, v. 20, n. 4, 2023.

REDMAN, C. W.; SARGENT, I. L. Latest advances in understanding preeclampsia. **Science**, v. 308, n. 5728, p. 1592-1594, 2005.

CHIANG, Y.-T.; SEOW, K.-M.; CHEN, K.-H. The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: a systematic review of the molecular mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 4532, 2024.

SORICE, R. *et al.* Genetic and environmental factors influencing the placental growth factor (PGF) variation in two populations. **PLoS One**, v. 7, n. 8, e42537, 2012.

RUGGIERO, D. *et al.* Genetics of PlGF plasma levels highlights a role of its receptors and supports the link between angiogenesis and immunity. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1-10, 19 ago. 2021.

LECARPENTIER, E. *et al.* Total versus free placental growth factor levels in the pathogenesis of preeclampsia. **Hypertension**, v. 76, n. 3, p. 875-883, 2020. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15338.

CHAPPELL, L. C. *et al.* Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. **Circulation**, v. 128, p. 2121-2131, 2013.

KORKES, H. A. *et al.* Pré-eclâmpsia: Protocolo 2025. **Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG)**, 2025.

COSTA, M. L. *et al.* Diagnosis and management of preeclampsia: suggested guidance on the use of biomarkers. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 44, p. 878-883, 2022.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE NICE. PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. **Diagnostics Guidance**, 2022.

KUC, S. et al. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. **PLoS One**, v. 8, n. 5, e63546, 2013.

TZANAKI, I. et al. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as a first trimester serum biomarker for preeclampsia screening: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 38, n. 1, p. 2448502, 2025.

BØTKJÆR, J. A. et al. A common variant of the pregnancy-associated plasma protein-A (PAPPA) gene encodes a protein with reduced proteolytic activity towards IGF-binding proteins. **Scientific Reports**, v. 9, n. 13231, 2019.

MURAVSKÁ, A. et al. Association of pregnancy-associated plasma protein A polymorphism with preeclampsia: a pilot study. **Clinical Biochemistry**, v. 44, n. 17-18, p. 1380-1384, 2011.

CONOVER, C. A. et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. **Development**, v. 131, n. 5, p. 1187-1194, 2004.

WAH, Y. M. I. et al. Impact of replacing or adding pregnancy-associated plasma protein-A at 11–13 weeks on screening for preterm preeclampsia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 60, n. 2, p. 200-206, 2022.

CHRISTIANS, J. K.; BERISTAIN, A. G. ADAM12 and PAPP-A: candidate regulators of trophoblast invasion and first trimester markers of healthy trophoblasts. **Cell Adhesion & Migration**, v. 10, n. 1-2, p. 147-153, 2016.

SUN, B. et al. MiR-135b-5p targets ADAM12 to suppress invasion and accelerate trophoblast apoptosis in preeclampsia. **Placenta**, v. 143, p. 69-79, 2023.

VASILACHE, I. A. et al. Predictive performance of first trimester serum galectin-13/PP-13 in preeclampsia screening: a systematic review and meta-analysis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 23, n. 6, p. 370, 2022.

THAN, N. G. et al. Placental protein 13 (PP13): a placental immunoregulatory galectin protecting pregnancy. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. 348, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Acelerar o acesso à genômica em prol da saúde no mundo**. [s.l.] World Health Organization, 2024.

QUEIROZ, M. R. Síndromes hipertensivas na gestação no Brasil: estudo a partir dos dados da pesquisa **Nascer no Brasil: inquérito nacional sobre o parto e nascimento**, 2011-2012. 11 jun. 2018.

PERAÇOLI J.C. et al. Pré-eclâmpsia/eclâmpsia. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2018. **Protocolo FEBRASGO – Obstetrícia**, nº 8. Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação.

WRIGHT, David et al. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. **American journal of obstetrics and gynecology** vol. 223,1 (2020): 12-23.e7.



CAPÍTULO 3

APLICAÇÃO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA PREVENÇÃO E DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516103>

Júlia Gomes Kletke

Pontifícia Universidade Católica Do Paraná. Faculdade de Medicina.
Curitiba-Paraná
<https://lattes.cnpq.br/5606107298102737>

Carina Toledo Scoparo Barioni

Universidade Positivo. Faculdade de Medicina.
Curitiba-Paraná
<http://lattes.cnpq.br/8603504137422287>

Bárbara Primon Barfknecht

Pontifícia Universidade Católica Do Paraná. Faculdade de Medicina.
Curitiba-Paraná.

Beatriz Maria Schroeder Branco

Pontifícia Universidade Católica Do Paraná. Faculdade de Medicina.
Curitiba-Paraná.

Gabriela Carolina Dutra

Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Faculdade de Medicina.
Curitiba-Paraná.

Luiz Felipe Fontana Triches

Universidade Federal do Paraná. Faculdade de Medicina.
Curitiba-Paraná.

Andressa Tamy Sakuma

Hospital Santa Cruz - Rede D`Or. Oncologista Clínica.
Curitiba-Paraná.

RESUMO: O câncer cervical é uma das principais causas de morte por neoplasias em mulheres, especialmente em países de baixa e média renda. A detecção precoce é essencial para reduzir a mortalidade, e a inteligência artificial (IA) surge como ferramenta promissora para aprimorar o rastreamento e diagnóstico da doença. **Objetivos:** Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar os avanços no uso da IA na prevenção e detecção precoce do câncer cervical, com foco em aplicações clínicas, desempenho diagnóstico e desafios éticos e operacionais. **Metodologia:** Foi realizada uma busca nas bases PubMed, SciELO, Cochrane CENTRAL, Periódicos da Capes e Embase, incluindo estudos publicados entre 2018 e 2025, nos idiomas português e inglês. Foram selecionados artigos relacionados à aplicação da IA em triagem, diagnóstico e monitoramento do câncer cervical. A análise final contemplou 78 estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade. **Resultados:** A IA tem demonstrado alta acurácia na análise de imagens citológicas e colposcópicas, estratificação de risco e apoio à decisão clínica, destacando-se modelos como CNNs, ViTs e ferramentas como o CerviScan AI. Tecnologias baseadas em aprendizado de máquina têm sido aplicadas para detecção de HPV, citologia automatizada e triagem em regiões remotas, integradas a plataformas de telemedicina. **Conclusão:** A IA representa um avanço significativo na saúde feminina, com potencial para aumentar a equidade no rastreamento do câncer cervical. No entanto, sua implementação exige soluções éticas, validação em múltiplas populações e integração com políticas públicas.

PALAVRAS-CHAVE: Inteligência Artificial; Detecção Precoce; Câncer Cervical.

APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE EARLY DETECTION OF CERVICAL CANCER - A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Cervical cancer is a leading cause of death from neoplasms in women, especially in low- and middle-income countries. Early detection is essential to reduce mortality, and artificial intelligence (AI) emerges as a promising tool to improve screening and diagnosis of the disease. **Objectives:** This integrative review aimed to analyze advances in the use of AI in the prevention and early detection of cervical cancer, focusing on clinical applications, diagnostic performance, and ethical and operational challenges. **Methodology:** A search was conducted in PubMed, SciELO, Cochrane CENTRAL, Capes Journals, and Embase, including studies published between 2018 and 2025, in Portuguese and English. Articles related to the application of AI in screening, diagnosis, and monitoring of cervical cancer were selected. The final analysis included 78 studies that met the eligibility criteria. **Results:** AI has demonstrated high accuracy in the analysis of cytological and colposcopic images,

risk stratification, and clinical decision support, with models such as CNNs, ViTs, and tools such as CerviScan AI standing out. Machine learning-based technologies have been applied for HPV detection, automated cytology, and screening in remote regions, integrated with telemedicine platforms. **Conclusion:** AI represents a significant advance in women's health, with the potential to increase equity in cervical cancer screening. However, its implementation requires ethical solutions, validation in multiple populations, and integration with public policies.

KEYWORDS: Artificial intelligence; Cervical cancer; Early detection.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero permanece como uma das principais causas de mortalidade entre mulheres em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, em 2020, ocorreram aproximadamente 604.000 novos casos e 342.000 mortes relacionadas a essa doença. A detecção precoce e o tratamento adequado são fundamentais para reduzir esses números alarmantes. Nesse contexto, a integração da inteligência artificial (IA) nos programas de prevenção e diagnóstico do câncer cervical surge como uma abordagem promissora para aprimorar a eficácia das estratégias existentes (AHMADZADEH SARHANGI *et al.*, 2023).

A IA tem demonstrado potencial significativo na análise de imagens citológicas e colposcópicas, facilitando a identificação de lesões precursoras com maior precisão e rapidez (BENERJEE *et al.*, 2022). Estudos recentes indicam que algoritmos de deep learning podem superar métodos tradicionais na detecção de anomalias cervicais, oferecendo suporte valioso aos profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas. Por exemplo, uma pesquisa destacou que a aplicação de técnicas de aprendizado profundo em imagens colposcópicas resultou em melhorias notáveis na precisão diagnóstica (AHMADZADEH SARHANGI *et al.*, 2023).

Além disso, a utilização de modelos de IA na análise de dados demográficos e clínicos permite a estratificação de risco mais precisa, auxiliando na priorização de pacientes que necessitam de intervenções imediatas. Ferramentas preditivas baseadas em IA, como o "CerviScan AI", foram desenvolvidas para avaliar o risco de câncer cervical em ambientes clínicos, analisando variáveis como idade, histórico sexual e uso de tabaco. Essas ferramentas têm o potencial de otimizar os recursos de saúde e direcionar esforços preventivos de maneira mais eficaz (ARKANGEL AI, 2024).

No entanto, a implementação da IA na prevenção e detecção precoce do câncer cervical enfrenta desafios significativos. Questões relacionadas à privacidade dos dados, à necessidade de validação externa dos modelos e à integração dessas tecnologias em sistemas de saúde existentes são barreiras que precisam ser superadas

(FERREIRA *et al.*, 2025). Pesquisas futuras devem focar na validação contínua desses modelos em diferentes populações e contextos, garantindo que os benefícios da IA sejam acessíveis de forma equitativa e segura para todas as pacientes.

Diante desse cenário, a presente revisão bibliográfica tem como objetivo analisar e sintetizar as principais evidências científicas sobre a aplicação da inteligência artificial na prevenção e detecção precoce do câncer cervical. Serão explorados os avanços tecnológicos, os desafios na implementação dessas ferramentas e o impacto potencial na prática clínica, destacando como a IA pode contribuir para o aprimoramento do rastreamento e diagnóstico dessa neoplasia. Além disso, a revisão buscará identificar lacunas na literatura atual e sugerir direções futuras para pesquisas na área.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Realizar uma revisão bibliográfica sobre a aplicação da inteligência artificial (IA) na prevenção e detecção precoce do câncer cervical, com o objetivo de identificar avanços tecnológicos, evidências e benefícios associados à utilização da IA em contextos clínicos e de saúde pública.

Objetivos específicos:

1. Identificar as principais aplicações da inteligência artificial nos processos de triagem, diagnóstico e monitoramento do câncer cervical.
2. Descrever os algoritmos e tecnologias de IA empregados, tais como machine learning, deep learning e visão computacional, ressaltando seus desempenhos clínicos.
3. Analisar os impactos da IA no aprimoramento da acurácia diagnóstica e na identificação precoce de lesões cervicais pré-malignas e malignas.
4. Avaliar o uso da IA como ferramenta estratégica para expandir o acesso ao rastreamento do câncer cervical.
5. Reconhecer, além dos benefícios, restrições e desafios éticos e operacionais ligados à implementação da IA na prática clínica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, cujo propósito é reunir e sintetizar estudos científicos que abordam o uso da inteligência artificial na prevenção e detecção precoce do câncer de colo de útero. Foi realizada uma busca nas bases PubMed, SciELO, Cochrane CENTRAL, Periódicos da Capes e Embase, incluindo estudos publicados entre 2018 e 2025, nos idiomas português e inglês.

Foram utilizados os seguintes descritores e palavras-chave: "Artificial Intelligence", "Generative Artificial Intelligence", "Prevention", "Cancer Early Detection", "Cancer Early Diagnosis", "Cancer Screening", "Early Diagnosis of Cancer", "Cervical Cancer", "Cervical Neoplasm", "Cervix Cancer", "Uterine Cervical Cancer". Essas palavras foram combinadas com os operadores booleanos **AND** e **OR** para ampliar e refinar a estratégia de busca nas bases de dados.

Inicialmente, realizou-se uma triagem pelos títulos e resumos dos artigos identificados, com o objetivo de excluir aqueles claramente não relacionados ao tema. Em seguida, os estudos que atendiam aos critérios de inclusão foram lidos na íntegra e avaliados quanto à sua relevância e contribuição para os objetivos da pesquisa. Os artigos selecionados foram organizados em oito categorias temáticas, a saber: "História do rastreamento", "Tipos de IA", "Comparação quanto à velocidade", "Comparação quanto ao custo", "Aplicação em países subdesenvolvidos", "Aplicação em grandes populações", "Aceitação do uso de IA" e "Barreiras". Cada conjunto temático subsidiou a redação de um parágrafo correspondente na discussão dos resultados.

Foram incluídos artigos dos seguintes tipos: estudos de caso, revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos empíricos que abordam a utilização da IA em qualquer etapa da prevenção, triagem, diagnóstico ou monitoramento do câncer cervical. Foram excluídos trabalhos que não tratavam diretamente do tema, que apresentavam dados insuficientes, que abordavam outros tipos de câncer ou que tratavam de aplicações tecnológicas fora do contexto da saúde feminina.

RESULTADOS

Inicialmente, o string de busca utilizado identificou 172 artigos. Na sequência foi feita a exclusão de estudos que não se relacionavam diretamente com o tema (94). Nesta revisão, a pesquisa revelou 78 artigos que se relacionam ao objeto de estudo do presente trabalho. Após leitura dos artigos, estes foram divididos em oito temáticas: "História do rastreamento", "Tipos de IA", "Comparação quanto à velocidade", "Comparação quanto ao custo", "Aplicação em países subdesenvolvidos", "Aplicação em grandes populações", "Aceitação do uso de IA", "Barreiras".

Os 78 artigos obtidos no processo de busca e seleção (Figura 1), estão analisados detalhadamente na Tabela 1, a qual apresenta a descrição dos artigos selecionados de acordo com: título, autor e ano de publicação, método, objetivo, resultados e conclusão.

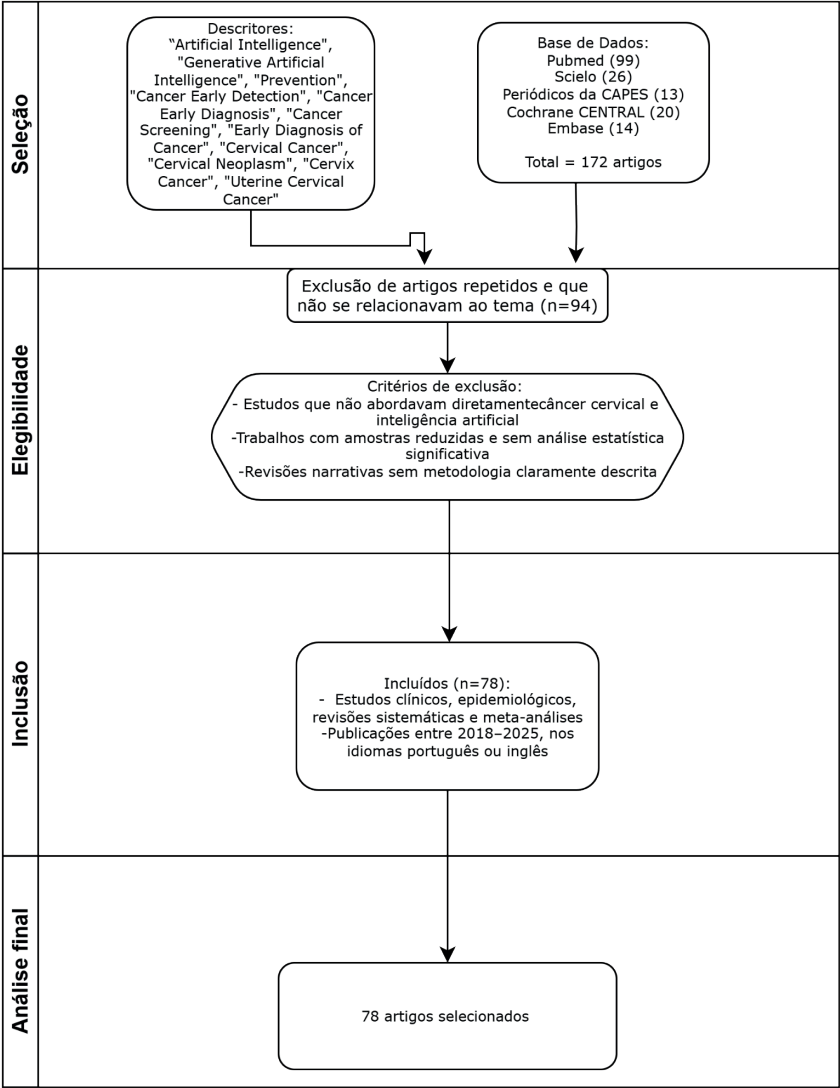


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção de artigos.

Fonte: Autoral

TÍTULO	AUTOR/ ANO PUBLICAÇÃO	MÉTODO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Assessment of Efficacy and Accuracy of Cervical Cytology Screening With Artificial Intelligence Assistive System	Xinru Bai et al., 2024	Avaliou-se o sistema de IA AlCyte na triagem de 32.451 lâminas de Papanicolau, comparando tempo de leitura e acurácia com a análise manual.	Avaliar a eficácia e a acurácia da IA AlCyte no rastreamento de células cervicais, comparando com a análise manual.	A IA reduziu o tempo médio de leitura para 22 s (vs. 180 s manual), alcançando sensibilidade de 99,3% e maior especificidade, sem perda de casos de alto grau.	A AlCyte mostrou alta eficácia e segurança, com potencial para otimizar o rastreio citológico ao reduzir carga de trabalho e manter desempenho diagnóstico.
Role of Artificial Intelligence Interpretation of Colposcopic Images in Cervical Cancer Screening	Kim et al., 2022	Imagens colposcópicas foram analisadas por especialistas e por um sistema de inteligência artificial (Cerviray AI®). O sistema utilizou redes neurais convolucionais para filtrar imagens inadequadas, ajustar parâmetros e classificar as lesões.	Avaliar a acurácia do Cerviray AI® na detecção de lesões cervicais, comparando-o com colposcopistas.	A IA teve maior sensibilidade que as médicas e melhor desempenho quando combinada à avaliação clínica.	O Cerviray AI® aumentou a sensibilidade diagnóstica sem reduzir a precisão, sendo útil como apoio aos colposcopistas.
Automated reporting of cervical biopsies using artificial intelligence	Mohammadi et al., 2024	Foram utilizadas lâminas histológicas digitalizadas (Whole Slide Images – WSI) de biópsias cervicais para treinar e validar um modelo de inteligência artificial baseado em redes neurais profundas.	Criar um algoritmo de IA para triagem automatizada de biópsias cervicais.	O algoritmo atingiu sensibilidade de 93,4% na detecção de malignidades nas lâminas e processou cada WSI em cerca de 1,5 minutos.	A IA demonstrou ser eficaz para triagem automatizada de biópsias cervicais, com alta sensibilidade e rapidez, podendo melhorar a eficiência diagnóstica em patologia digital.
Diagnosis of Early Cervical Cancer with a Multimodal Magnetic Resonance Image under the Artificial Intelligence Algorithm	Zheng Zhang et al., 2022	Comparação entre RNM convencional e com algoritmo de direção alternada em 64 pacientes, analisando qualidade da imagem e acurácia.	Avaliar RNM multimodal com algoritmo de direção alternada no estadiamento precoce do câncer cervical.	O método com algoritmo teve imagens mais claras e melhor acurácia no estadiamento (75% vs. 59,4%).	A técnica aprimorada melhora a precisão do diagnóstico precoce do câncer cervical.
Clinical evaluation of a real-time optoelectronic device in cervical cancer screening	Wei et al., 2021	Estudo com mulheres que realizaram testes de HPV, citologia e TruScreen. Os resultados foram comparados com a histopatologia para avaliar a acurácia isolada e combinada dos métodos.	Avaliar o valor clínico do dispositivo optoeletrônico TruScreen para rastreio de lesões cervicais \geq CIN2.	TruScreen teve sensibilidade de 83,8% e especificidade de 78,9% para CIN2+; combinado ao HPV, aumentou a especificidade sem perda de sensibilidade (93,9%).	TruScreen é eficaz para identificar lesões de alto grau, apresentando bom desempenho e potencial para substituir ou complementar a citologia, reduzindo subjetividade na interpretação.

Automated Assessment of Digital Images of Uterine Cervix Captured Using Transvaginal Device-A Pilot Study	Suchoríska et al., 2021	Estudo com mulheres com papanicolaou alterado, avaliadas com TruScreen e colposcopia, sendo acompanhadas por até quatro anos com confirmação histopatológica.	Avaliar a acurácia do dispositivo TruScreen no rastreamento de lesões cervicais, comparando seus resultados com citologia, colposcopia e biópsia.	O TruScreen demonstrou boa sensibilidade e especificidade na detecção de lesões cervicais, especialmente para lesões escamosas, com desempenho semelhante ao da colposcopia.	TruScreen é uma ferramenta útil e eficaz no rastreamento de lesões cervicais, podendo complementar os métodos tradicionais, especialmente em contextos com acesso limitado a citologia.
Machine Learning Assisted Cervical Cancer Detection	Mavra Mehmood et al., 2021	Foi desenvolvido o CervDetect, modelo que analisa dados clínicos para prever o risco de câncer cervical. Usou análise de correlação e Random Forest para selecionar variáveis, e aplicou um modelo híbrido com rede neural rasa.	Desenvolver e testar o CervDetect, um sistema de aprendizado de máquina para previsão de risco de câncer cervical usando dados de fatores clínicos e demográficos.	O CervDetect alcançou acurácia de 93,6%, erro quadrático médio (MSE) de 0,0711, taxa de falsos positivos (FPR) de 6,4% e taxa de falsos negativos (FNR) de 100%.	O CervDetect mostrou alta performance e pode ser uma ferramenta eficaz para prever risco de câncer cervical em contextos com poucos recursos.
Development and validation of artificial intelligence-based analysis software to support screening system of cervical intraepithelial neoplasia	Yung-Taek Ouh et al., 2024	Estudo retrospectivo multicêntrico. CerviCARE AI foi treinado e testado em imagens telecolposcópicas, distinguindo P2/P3/HSIL ou CIN2+ vs. lesões de menor risco, comparando com o padrão de diagnóstico dos especialistas.	Desenvolver e validar o software de IA CerviCARE AI para análise automatizada de imagens telecolposcópicas, distinguindo lesões de baixo e alto grau e apoiando a triagem de neoplasia intraepitelial cervical.	A IA alcançou sensibilidade de 98% e especificidade de 95,5% na identificação de lesões de alto risco (CIN2+), mostrando excelente precisão diagnóstica.	CerviCARE AI demonstrou-se altamente eficaz para triagem automatizada de lesões cervicais de alto grau, com desempenho comparável aos dos colposcopistas experientes, sugerindo potencial aplicação clínica.
Improving the Accuracy and Efficiency of Abnormal Cervical Squamous Cell Detection With Cytologist-in-the-Loop Artificial Intelligence	Peng Xue et al., 2023	O sistema CITL-AI foi treinado com 8.000 lâminas e validado em 3.514 amostras, gerando escores de risco para triagem automatizada, com revisão apenas de casos suspeitos por citologistas.	Melhorar a acurácia e eficiência na detecção de células escamosas cervicais anormais usando um sistema de IA com feedback de citologistas (CITL-AI).	A IA teve sensibilidade de 89,4% e reduziu em 37,5% a carga de trabalho manual, mantendo alta segurança diagnóstica sem perder casos anormais.	O CITL-AI aumentou a precisão e eficiência da triagem citológica, especialmente em comparação com citologistas menos experientes.
Diagnostic performance of the hologic genius digital diagnostics system for low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) ThinPrep papanicolaou tests	Harinath et al., 2025	Estudo com lâminas ThinPrep, comparando o desempenho do sistema Hologic Genius (HGDDS) com avaliações de citopatologistas.	Avaliar a acurácia do sistema de diagnóstico digital HGDDS na interpretação de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) em lâminas ThinPrep.	O HGDDS teve sensibilidade de até 100% para detectar lesões, especificidade variando até 75%, e forte concordância com os especialistas.	O sistema mostrou alta sensibilidade e bom desempenho como ferramenta auxiliar para triagem de lesões cervicais.

Comparison of the Hologic Genius Digital Diagnostics System with the ThinPrep Imaging System-A retrospective assessment	Hans Ikenberg et al., 2023	Foram analisadas 1.994 lâminas ThinPrep, com 555 casos validados por histologia. As imagens foram digitalizadas em múltiplos planos e avaliadas por IA, com revisões manuais para divergências.	Comparar o desempenho do sistema HGDDS com o ThinPrep Imaging System (CAS) na triagem automatizada de lâminas citológicas cervicais.	O Genius teve concordância de 86,6% com a citologia convencional e 90,4% com a histologia, aumentando para 97,3% após revisão. Detectou mais casos de HSIL/ASC-H e reduziu o tempo de triagem.	O sistema Genius demonstrou maior sensibilidade e eficiência que o CAS, com boa acurácia e ganho de tempo, sendo promissor para uso na triagem citológica automatizada.
Hybrid Transfer Learning for Classification of Uterine Cervix Images for Cervical Cancer Screening	Kudva V et al., 2020	Foram utilizadas imagens do colo do útero, extraindo filtros relevantes de redes pré-treinadas (AlexNet e VGG-16) e, treinando a partir desses, filtros uma CNN especializada.	Desenvolver um método híbrido de <i>transfer learning</i> para classificar imagens do colo uterino e detectar sinais de câncer cervical com alta precisão.	O modelo híbrido alcançou 91,46% de acurácia na classificação das imagens cervicais.	O uso do Hybrid Transfer Learning mostrou ser eficaz para detecção automatizada de câncer cervical, integrando de redes já treinadas com um modelo focado e alcançando excelente desempenho em classificação.
Exploration of Cervical Cancer Image Processing and Detection Based on URCNNs	Cheng et al., 2025	O modelo combinou U-Net (segmentação) e R-CNN (detecção), com convoluções dilatadas para melhorar a análise morfológica. Foi treinado com imagens de células cervicais coradas e avaliado por métricas como acurácia e sensibilidade.	Desenvolver e avaliar o modelo U-RCNNs para detectar câncer cervical em imagens HE, além de melhorar a acurácia e reduzir a subjetividade da análise citológica convencional.	O U-RCNNs teve desempenho superior ao Mask R-CNN, com maior acurácia, sensibilidade e segmentação precisa. Destacou-se na detecção de lesões de alto grau, mesmo em imagens complexas.	O modelo U-RCNNs mostrou-se eficaz e promissor para triagem automatizada do câncer cervical. Pode ser útil em ambientes com poucos especialistas, melhorando a detecção precoce.
Designing CITOBOT: A portable device for cervical cancer screening using human-centered design, smart prototyping, and artificial intelligence	Arrivillaga M et al., 2024	Foi desenvolvido o CITOBOT, um dispositivo portátil com IA para detectar sinais precoces de câncer cervical. O aparelho funciona offline, orientando o exame em locais com pouca conexão.	Desenvolver e validar o dispositivo portátil CITOBOT v4 para triagem de câncer cervical, integrando design centrado no usuário, prototipagem ágil e IA para capturar e classificar imagens cervicais.	A versão final do dispositivo, CITOBOT v4, gerou imagens de alta qualidade, recebeu boa aceitação dos profissionais, apresentou inteligência artificial eficaz na avaliação de risco, e contou com software robusto para orientar exames.	O estudo demonstra que o CITOBOT v4 é uma solução inovadora e viável para ampliar o acesso à triagem do câncer cervical, especialmente em áreas com poucos recursos, favorecendo diagnósticos precoces.
Analysis of the sensitivity of high-grade squamous intraepithelial lesion Pap diagnosis and interobserver variability with the Hologic Genius Digital Diagnostics System	Kim MJ et al., 2024	Foram analisadas 890 lâminas ThinPrep, incluindo 183 com HSIL confirmada. Patologistas interpretaram as imagens usando o GDDS, um sistema digital que usa a IA para auxiliar na detecção de anormalidades celulares e, avaliaram a sensibilidade e concordância.	Avaliar a eficácia do sistema digital GDDS na detecção de lesões de alto grau (HSIL) em exames de Papanicolaou ThinPrep.	O GDDS mostrou desempenho consistente e eficaz, além de sensibilidade alta para HSIL (84,7% a 92,9%). Boa concordância entre patologistas.	O GDDS é confiável para triagem automatizada de HSIL. Pode aumentar a eficiência e qualidade da citopatologia em ambientes com alta demanda.

A multimodal deep learning model for cervical pre-cancers and cancers prediction: Development and internal validation study	Madathil S et al., 2025	O estudo desenvolveu um modelo de deep learning (DL) multimodal para prever lesões cervicais de alto grau (CIN2+), integrando imagens de colposcopia e dados clínicos. Foram utilizados dados retrospectivos de 6.356 casos confirmados por biópsia para treinar e validar o modelo.	Desenvolver e validar internamente um modelo de DL capaz de integrar dados clínicos e imagens de colposcopia para prever o status CIN2+ em mulheres com exames de rastreamento alterados.	O modelo DL apresentou desempenho superior à avaliação de especialistas, com melhor discriminação e calibração. Além disso, mostrou potencial para evitar um número significativo de conizações desnecessárias.	A incorporação de IA com dados clínicos e imagens colposcópicas pode melhorar a precisão diagnóstica de lesões CIN2+ e reduzir intervenções invasivas, contribuindo para um manejo mais eficaz do rastreamento cervical.
Accuracy of the AI-Based Smart Scope(R) Test as a Point-of-Care Screening and Triage Tool Compared to Colposcopy: A Pilot Study	Talathi MA et al., 2025	Estudo prospectivo de avaliação diagnóstica com 130 mulheres, submetidas à colposcopia, SS-AI-VIA e VIA com lugol. As áreas positivas em qualquer teste foram biopsiadas, com análise histopatológica como padrão-ouro.	Comparar a acurácia de triagem e triagem complementar do teste Smart Scope® com inteligência artificial (SS-AI) versus a colposcopia convencional.	Os 130 participantes, 30 foram encaminhadas para biópsia e 18 permitidas. Usando colposcopia como referência, a acurácia do SS-AI foi 76,5%. Comparando com histologia (n=18), colposcopia teve acurácia de 63,7%, SS-AI "83,3%*", com sensibilidade e especificidade de 83,3% cada.	O sistema SS-AI teve desempenho comparável ou superior à colposcopia, especialmente na triagem e classificação, mostrando-se promissor como ferramenta de ponto de atendimento em centros sem colposcópio.
Results comparison of cervical cancer early detection using cerviray (R) with VIA test	Harsono AB et al., 2025	Estudo observacional com 44 mulheres em diferentes centros de saúde de Java Ocidental; os resultados do Cerviray AI® e de avaliadores experientes foram comparados com o teste VIA, analisando sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e AUC da curva ROC.	Comparar o desempenho do sistema de inteligência artificial Cerviray AI® com o diagnóstico por especialistas e o teste VIA, usando VIA como padrão-ouro de triagem.	O Cerviray AI® teve alta especificidade (100%) e VPP (100%), mas baixa sensibilidade (42,9%) e AUC de 71,4%. Já os especialistas mostraram desempenho superior, com sensibilidade de 71,4%, especificidade de 97,3% e AUC de 84,4%, indicando maior precisão na triagem.	O desempenho do avaliador experiente foi superior ao do sistema automático, com AUC mais alta, sugerindo que o Cerviray AI® ainda precisa ser aprimorado para igualar a acurácia dos especialistas.

3cDe-Net: a cervical cancer cell detection network based on an improved backbone network and multiscale feature fusion.	Wang W et al., 2022	Foi desenvolvido a 3cDe-Net, uma rede neural para detecção de células cervicais, utilizando um backbone otimizado. A rede foi treinada e testada em dois bancos de imagens (Data-T e Herlev), sendo comparada a modelos tradicionais com base em métricas como precisão e mAP.	Desenvolver e avaliar uma nova rede neural convolucional (3cDe-Net), projetada para melhorar a detecção automática de células cervicais em exames citológicos, com foco especial na identificação de pequenas células sobrepostas, que são desafiadoras para modelos convencionais.	A 3cDe-Net apresentou desempenho superior em comparação com modelos tradicionais como ResNet-50, Inception-V3 e variantes de Faster R-CNN. A rede alcançou uma mAP de 50,4% no conjunto de dados Herlev, superando os demais modelos testados. Também demonstrou melhor precisão na detecção de pequenos objetos, com ganho de até 67% em relação às arquiteturas base.	O estudo concluiu que a rede proposta 3cDe-Net é eficaz e promissora para a detecção automática de células cervicais em exames citológicos. A combinação do backbone otimizado (DC-ResNet), FPN, anchors adaptativos e nova função de perda permitiu ganhos significativos na precisão e robustez, especialmente na detecção de células pequenas e sobrepostas, que são desafiadoras para modelos convencionais.
Hybrid Loss-Constrained Lightweight Convolutional Neural Networks for Cervical Cell Classification.	Madathil S et al., 2021	O estudo utilizou quatro redes neurais leves, adaptadas para a classificação de células cervicais no conjunto de dados SIPaKMeD.	Desenvolver uma rede neural convolucional leve com o intuito de distinguir lesões HSIL de LSIL em imagens de colposcopia, promovendo eficiência computacional sem comprometer a acurácia diagnóstica.	O modelo leve exibiu desempenho próximo ao do modelo original, mantendo alta acurácia na classificação das lesões enquanto reduzia consideravelmente o tempo de inferência e o consumo de recursos.	A arquitetura proposta oferece um equilíbrio ideal entre precisão diagnóstica e eficiência de processamento, possibilitando aplicações de IA em colposcopia mesmo em dispositivos com menor capacidade de computação.
LFANet: Lightweight feature attention network for abnormal cell segmentation in cervical cytology images.	Zhao Y et al., 2022	Desenvolvimento da rede LFANet, que incorpora módulos leves de extração de características, convolução separável, conexões residuais e atenção para diversas escalas. Foi testada em quatro bases independentes de imagens citológicas para validação.	Desenvolver uma rede neural leve voltada a segmentar células anormais (núcleo e citoplasma) em imagens de citologia cervical.	O LFANet alcançou desempenho de ponta em segmentação, superando métodos existentes, com precisão equivalente, mas exigindo significativamente menos recursos computacionais.	A LFANet permite segmentação eficiente de células anormais em citologia cervical, oferecendo precisão e baixo custo computacional, o que a torna apropriada para uso prático em plataformas clínicas.

Analysis of WSI Images by Hybrid Systems with Fusion Features for Early Diagnosis of Cervical Cancer	Hamdi M et al., 2023	As imagens de citologia líquida foram otimizadas por contraste e segmentadas, usando o algoritmo Active Contour (ACA). A extração de recursos das CNNs foi combinada via fusão e os classificadores RF e SVM receberam essas características para distinguir células neoplásicas.	Desenvolver modelos híbridos para análise automatizada de imagens inteiras de lâminas (WSI), utilizando técnicas de deep learning, visando o diagnóstico precoce do carcinoma escamoso cervical.	O classificador RF com fusão de características do ResNet50-VGG19 atingiu AUC de 98,75%, sensibilidade de 97,4%, acurácia de 99%, precisão de 99,6% e especificidade de 99,2%, demonstrando desempenho muito elevado.	A fusão de características extraídas por deep learning com classificadores tradicionais (RF/SVM) proporciona excelente desempenho na detecção precoce de câncer cervical a partir de imagens WSI, validando o uso de abordagens híbridas em citologia automatizada.
Optimised feature selection-driven convolutional neural network using gray level co-occurrence matrix for detection of cervical cancer	Sudhakar K et al., 2023	O estudo utilizou a Matriz de Coocorrência de Nível de Cinza (GLCM) para extrair características texturais de imagens cervicais, aplicando uma seleção otimizada dessas. Em seguida, essas características foram processadas por uma Rede Neural Convolucional (CNN) treinada para classificar as imagens.	Desenvolver um sistema automatizado e eficiente para a detecção do câncer cervical, combinando a extração de características por meio da GLCM com CNN otimizada, a fim de melhorar a precisão do diagnóstico, reduzir o tempo de processamento e oferecer uma alternativa acessível e eficaz para triagem precoce.	O classificador GLCM - CNN superou outras abordagens testadas, apresentando a maior acurácia geral entre os modelos avaliados.	Combinar extração de textura via GLCM com CNN leve oferece uma solução eficaz para análise de imagem cervical, com excelente desempenho e menor complexidade computacional, sendo o ideal para cenários com recursos limitados.
CerviCell-detector: An object detection approach for identifying the cancerous cells in pap smear images of cervical cancer	Kalbour M et al., 2023	O estudo utilizou modelos avançados de detecção de objetos, para identificar células cancerígenas em imagens de papanicolau. As imagens foram extraídas de um novo banco de dados (CRIC), rotuladas segundo o sistema Bethesda, e passaram por técnicas de aumento de dados para melhorar o desempenho dos modelos.	Desenvolver e avaliar o modelo CerviCell-detector, um sistema de detecção de objetos baseado em deep learning, para identificar automaticamente lesões cervicais em imagens citológicas rotuladas de acordo com o sistema Bethesda.	O detector demonstrou alta precisão na identificação de lesões cervicais, com excelente discriminação entre célula normal e anormal. O sistema mostrou robustez mesmo em amostras com variabilidade morfológica.	O CerviCell-detector se mostrou promissor como ferramenta automatizada para triagem citológica, com potencial para apoiar profissionais da saúde em diagnósticos mais rápidos e consistentes, otimizando o fluxo clínico.

Performance characteristics of an artificial intelligence based on convolutional neural network for screening conventional Papanicolaou-stained cervical smears	Sanyal P et al., 2019	Foi desenvolvida uma CNN treinada em imagens digitalizadas de esfregaços cervicais. A rede foi projetada para reconhecer automaticamente células normais, sobreposições, neutrófilos e detritos, classificando áreas suspeitas para avaliação posterior.	Avaliar a capacidade de uma CNN para identificar focos celulares anormais em esfregaços cervicais convencionais, com o intuito de auxiliar patologistas na triagem citológica.	A CNN apresentou sensibilidade de 94,28%, especificidade de 96,01%, valor preditivo positivo de 91,66% e valor preditivo negativo de 97,30%, identificando com precisão diversos tipos celulares e focos anormais.	O modelo demonstrou alto desempenho na detecção de anormalidades em esfregaços cervicais, reforçando seu potencial como ferramenta de apoio à triagem em citologia, com ênfase em precisão e confiabilidade.
Swin-GA-RF: genetic algorithm-based Swin Transformer and random forest for enhancing cervical cancer classification	Alohali MA et al., 2024	O estudo propôs o modelo Swin-GA-RF, que integra três componentes principais: (1) um Swin Transformer pré-treinado, usado para extrair características visuais profundas das células cervicais; (2) um algoritmo genético (GA), responsável pela seleção otimizada das características mais relevantes; e (3) um classificador Random Forest, que substitui a camada softmax tradicional para realizar a classificação final.	Desenvolver um modelo híbrido (LSTEDL-CCS) combinando Swin Transformer e redes profundas para detecção de lesões cervicais em colposcopia.	O modelo alcançou 99,44% de acurácia, superando as abordagens anteriores na triagem automatizada com colposcopia.	O LSTEDL-CCS mostrou alta precisão e robustez, sendo promissor para uso clínico em triagem de câncer cervical.
A smartphone-based standalone fluorescence spectroscopy tool for cervical precancer diagnosis in clinical conditions	Shivam S et al., 2024	O estudo foi conduzido com 75 mulheres, utilizando um dispositivo portátil acoplado a smartphone para capturar espectros de fluorescência intrínseca do colo uterino. Os dados foram analisados por um modelo de IA que combinava seleção de características por informação mútua com uma rede neural LSTM.	Desenvolver e testar um sistema portátil (com IA) em smartphone, para diagnóstico de lesões cervicais pré-cancerosas, avaliando sua eficácia em condições clínicas reais.	O modelo apresentou desempenho elevado, com acurácia média de 96,56%, sensibilidade de 94,37% e especificidade de 96,76%, sendo capaz de diferenciar com precisão entre tecido normal, inflamatório e diferentes graus de lesões cervicais.	O estudo concluiu que o sistema portátil é altamente promissor para triagem de lesões cervicais pré-malignas. A combinação de espectroscopia óptica com inteligência artificial em um dispositivo acessível pode ser especialmente útil em regiões com poucos recursos, promovendo diagnóstico precoce de forma rápida e não invasiva.

Predictive modeling and web-based tool for cervical cancer risk assessment: A comparative study of machine learning models	Chauhan R et al., 2024	Foram utilizados dados clínicos e laboratoriais reais de pacientes, incluindo variáveis como histórico ginecológico, resultados de exames de Papanicolaou, presença de HPV e outros, os quais foram analisados com o uso de modelos estatísticos e algoritmos de aprendizado de máquina e foram integrados à ferramenta para gerar padrões de risco personalizados.	Desenvolver o CHAMP, uma ferramenta web interativa que utiliza modelos preditivos para identificar padrões de risco de câncer cervical, com potencial aplicação em diagnóstico precoce, monitoramento e prognóstico clínico.	Os resultados mostraram que o CHAMP foi capaz de identificar com precisão padrões associados ao aumento do risco de câncer cervical, auxiliando na priorização de casos suspeitos e no planejamento de condutas clínicas. A ferramenta demonstrou bom desempenho na discriminação entre pacientes com diferentes níveis de risco, facilitando a tomada de decisão.	A ferramenta pode ser uma aliada importante na tomada de decisão clínica, melhorando o diagnóstico precoce, o acompanhamento e o prognóstico, especialmente em ambientes com recursos limitados.
Enhancing cervical cancer cytology screening via artificial intelligence innovation	Kurita Y et al., 2024	Foi desenvolvido um modelo de aprendizado profundo (deep learning) para analisar imagens citológicas e classificar células normais e anormais. A validação foi feita com amostras independentes para garantir a robustez do modelo.	Desenvolver e validar uma ferramenta de inteligência artificial para melhorar a triagem citológica do câncer cervical, aumentando a precisão e a eficiência na detecção de células anormais.	O modelo de IA alcançou alta acurácia na detecção de células anormais, superando a performance humana em termos de sensibilidade e especificidade. Além disso, o uso da ferramenta reduziu significativamente o tempo de análise das lâminas, mostrando potencial para acelerar a triagem em ambientes clínicos.	O estudo concluiu que a integração da IA na triagem citológica do câncer cervical aumenta significativamente a eficiência, permitindo identificar rapidamente os casos de maior risco com alta precisão, ao concentrar mais de 90% dos casos anormais na zona de alta prioridade. No entanto, foram observadas limitações, como desempenho inferior em lâminas com poucas imagens analisadas e a necessidade de validação em ambientes clínicos mais diversos, já que o estudo foi realizado em uma única instituição.

Cervical cytology screening facilitated by an artificial intelligence microscope: A preliminary study	Tang H et al., 2021	O estudo utilizou 2.167 lâminas de citologia cervical para desenvolver e testar um microscópio com inteligência artificial capaz de identificar alterações celulares em tempo real. Um conjunto de treinamento com mais de 42 mil células anormais foi utilizado para treinar o sistema, que aplicava classificações binárias (normal vs. anormal) e multicategorias conforme o sistema Bethesda.	Avaliar a eficácia de um microscópio inteligente com inteligência artificial (IA) para auxiliar na triagem citológica cervical, visando melhorar a precisão e eficiência do diagnóstico.	Os resultados mostraram que a sensibilidade na detecção de lesões aumentou significativamente, assim como a precisão e a consistência do diagnóstico, demonstrando que a ferramenta melhora a eficiência e a acurácia da triagem cervical.	O microscópio inteligente com IA demonstrou ser eficaz em fornecer assistência em tempo real para a triagem citológica cervical, melhorando a eficiência e a precisão do diagnóstico, o que pode ser particularmente útil em ambientes clínicos com alta demanda.
Artificial Intelligence-driven Digital Cytology-based Cervical Cancer Screening: Is the Time Ripe to Adopt This Disruptive Technology in Resource-constrained Settings? A Literature Review	Gupta R et al., 2023	O estudo é uma revisão sistemática que analisou a literatura existente sobre o uso de IA em triagem citológica cervical. Foram avaliados os tipos de algoritmos de IA utilizados, as metodologias de imagem empregadas (como Whole Slide Imaging - WSI) e os resultados de sensibilidade, especificidade e acurácia reportados em diversos estudos.	O objetivo do estudo foi revisar o progresso da aplicação de inteligência artificial (IA) na triagem citológica cervical, destacando os avanços, lacunas de pesquisa e direções futuras, com foco na adoção dessa tecnologia em ambientes com recursos limitados.	A revisão identificou que os algoritmos de IA têm oferecido maior objetividade na interpretação das lâminas citológicas, resultando em melhorias na sensibilidade e especificidade da triagem cervical. No entanto, os estudos analisados apresentaram variações nos resultados, indicando a necessidade de mais pesquisas para padronizar e validar essas tecnologias.	A implementação de IA na triagem citológica cervical tem o potencial de transformar o diagnóstico, especialmente em países em desenvolvimento, onde os programas de triagem são limitados. A adoção dessa tecnologia pode melhorar a precisão do diagnóstico e otimizar os recursos disponíveis, tornando a triagem cervical mais acessível e eficaz.
AI-assisted system improves the work efficiency of cytologists via excluding cytology-negative slides and accelerating the slide interpretation	Du et al., 2023	O estudo desenvolveu e validou um sistema de IA treinado para classificar automaticamente lâminas citológicas cervicais como negativas ou positivas para anomalias celulares.	Avaliar a viabilidade de um sistema assistido por inteligência artificial (IA) para excluir lâminas citológicas negativas e melhorar a eficiência na interpretação das lâminas.	Cerca de 70% das lâminas do grupo de validação foram classificadas como negativas pelo sistema de IA, e nenhuma dessas lâminas foi diagnosticada com lesões de alto grau por citopatologistas especialistas.	O sistema assistido por IA demonstrou ser eficaz na exclusão de lâminas negativas, permitindo que os citopatologistas foquem em casos mais relevantes, melhorando assim a eficiência do trabalho.

Hybrid AI-assistive diagnostic model permits rapid TBS classification of cervical liquid-based thin-layer cell smears	Xiaohui Zhu et al., 2021	O modelo AIATBS foi treinado com mais de 81 mil amostras, utilizando várias técnicas de inteligência artificial para detecção, classificação e segmentação celular, além de otimização de parâmetros. Ele inclui controle de qualidade e foi validado com mais de 34 mil amostras prospectivas multicêntricas.	Desenvolver e validar o modelo híbrido de inteligência artificial AIATBS, projetado para auxiliar no diagnóstico de esfregaços cervicais líquidos em camada fina, de acordo com os critérios clínicos do sistema Bethesda (TBS).	Os resultados mostraram que o AIATBS apresentou maior sensibilidade e alta especificidade em comparação com citotecnologistas experientes, além de processar cada lâmina em menos de 180 segundos.	O modelo é uma ferramenta eficaz para auxiliar na triagem de esfregaços cervicais líquidos, oferecendo precisão diagnóstica e eficiência operacional, com potencial para aplicação clínica especialmente em regiões com recursos limitados.
Deep learning-based decision support system for cervical cancer identification in liquid-based cytology pap smears	Atteia et al., 2025	Foi desenvolvido um sistema de suporte à decisão clínica baseado em deep learning para detectar câncer cervical em esfregaços de citologia líquida. O modelo utiliza um módulo híbrido de seleção e otimização de características, combinando um autoencoder esparsos com o algoritmo Binary Harris Hawk para extrair as informações mais relevantes das imagens.	Desenvolver um sistema de suporte à decisão clínica baseado em deep learning para auxiliar na identificação de câncer cervical em esfregaços de citologia líquida, buscando aumentar a precisão diagnóstica, reduzir o tempo de interpretação e minimizar a variabilidade entre observadores.	O sistema teve bom desempenho na identificação de lesões cervicais malignas e pré-malignas, avaliando corretamente grande parte das lâminas, o que ajudou a acelerar o diagnóstico e reduzir variações entre observadores, embora os valores exatos de acurácia não tenham sido informados.	O uso de deep learning com técnicas avançadas de extração e otimização de características provou ser eficaz como ferramenta de suporte à decisão para interpretação de esfregaços cervicais. A abordagem mostrou-se promissora para reduzir o tempo de diagnóstico, aumentar a consistência entre avaliadores e potencialmente melhorar o tratamento precoce de pacientes por meio de uma triagem mais rápida e precisa.

Analysis of effectiveness in an artificial intelligent film reading system combined with liquid based cytology examination for cervical cancer screening	Liu et al., 202	O estudo avaliou a eficácia de um sistema de leitura com inteligência artificial combinado com citologia em meio líquido (ThinPrep) para rastreamento do câncer cervical. As lâminas foram digitalizadas em objetiva 20x e analisadas por uma rede neural convolucional treinada com células previamente rotuladas por citopatologistas.	Avaliar a eficácia de um sistema de leitura automatizada por inteligência artificial (IA) combinado com a citologia em meio líquido (ThinPrep/TCT) na triagem de câncer cervical, comparando seu desempenho com a leitura manual, especialmente na detecção de lesões de baixo e alto grau.	O sistema de inteligência artificial detectou mais lesões cervicais do que a leitura manual, com maior sensibilidade, especialmente para lesões de alto grau (67,5% vs. 40,9%). A precisão da IA também foi superior para lesões de baixo grau e inflamações (87,5% vs. 79,4%). Embora a leitura manual tenha sido mais rápida, a IA apresentou desempenho mais consistente e eficaz, com especificidade semelhante e maior índice de Youden, indicando melhor capacidade geral de triagem.	A combinação do sistema de leitura automatizada por IA com o TCT demonstrou desempenho superior em detecção de lesões cervicais, particularmente de alto grau, em comparação com leitura manual. Apesar de ser um pouco mais lento, o sistema provou-se mais sensível, com precisão similar, indicando seu potencial para melhorar a triagem cervical e reduzir erros e variações entre avaliadores.
Cervical pre-cancerous lesion detection: development of smartphone-based VIA application using artificial intelligence.	Harsono et al., 2022	Desenvolvimento de aplicativo com inteligência artificial baseado em Android; estudo observacional com 199 mulheres submetidas ao teste VIA; imagens analisadas por oncologista e usadas para treinar e testar o modelo de IA.	Desenvolver um aplicativo Android com inteligência artificial capaz de interpretar automaticamente resultados de inspeção visual com ácido acético (VIA), com o intuito de apoiar o rastreio do câncer cervical em contextos com poucos recursos.	O modelo treinado atingiu 80% de sensibilidade, 96,4% de especificidade, 93,8% de acurácia, 80% de precisão e AUC de 0,85.	O aplicativo com IA demonstrou bom desempenho e tem potencial para auxiliar o rastreio do câncer cervical, especialmente em regiões com recursos limitados.
Addressing cervical cancer screening disparities through advances in artificial intelligence and nanotechnologies for cellular profiling	Zhenzhong Yang et al., 2021	Revisão narrativa de literatura sobre tecnologias emergentes para rastreamento do câncer cervical, com foco em IA e nanotecnologia.	Analisar como tecnologias descentralizadas e estratégias computacionais avançadas podem melhorar os métodos tradicionais de rastreamento do câncer cervical, especialmente em países com poucos recursos.	O artigo descreve avanços em testes baseados em HPV, tecnologias de ponto de cuidado (POC) e aplicação de IA e nanotecnologias para aumentar acesso, precisão e eficiência no rastreamento.	As novas tecnologias têm potencial para reduzir desigualdades no rastreamento do câncer cervical, tornando a prevenção mais acessível e eficaz, principalmente em países de baixa e média renda.

Development and Clinical Validation of Visual Inspection With Acetic Acid Application-Artificial Intelligence Tool Using Cervical Images in Screen-and-Treat Visual Screening for Cervical Cancer in South India: A Pilot Study	Usha Rani Poli et al., 2024	Estudo exploratório e intervencionista; desenvolvimento de ferramenta de inteligência artificial (IA) baseada em deep learning, aplicada a imagens cervicais obtidas em programas anteriores de triagem VIA; validação em programa de triagem liderado por enfermeiras.	Desenvolver uma ferramenta de IA para identificar e classificar áreas positivas no VIA, visando avaliar a elegibilidade para tratamento ablativo; testar sua eficácia na tomada de decisão por enfermeiras em programas de triagem e tratamento imediato.	A ferramenta VIA-AI apresentou acurácia clínica de 76% e reduziu em 20% os casos de falsos positivos.	O algoritmo VIA-AI demonstrou desempenho promissor em contextos reais e pode ajudar a reduzir o excesso de tratamento em programas de triagem e tratamento em visita única, especialmente em cenários com recursos limitados.
Internal validation of Automated Visual Evaluation (AVE) on smartphone images for cervical cancer screening in a prospective study in Zambia	Liming Hu et al., 2024	Estudo prospectivo conduzido em 8 unidades de saúde públicas na Zâmbia com 8.204 mulheres (25–55 anos); desenvolvimento, treinamento e validação interna de ferramenta de avaliação visual automatizada (AVE), baseada em IA e aplicada a imagens cervicais captadas por smartphones.	Avaliar a acurácia e viabilidade clínica da ferramenta AVE para triagem primária e como teste de triagem complementar para mulheres HPV-positivas, utilizando imagens cervicais obtidas por smartphones.	A ferramenta AVE alcançou AUC de 0,91 (IC 95%: 0,89–0,93), sensibilidade de 85% (IC 95%: 81%–90%) e especificidade de 86% (IC 95%: 84%–88%), superando o desempenho médio do VIA visual (sensibilidade de 66%). Entre mulheres HIV+ e HPV+, os AUCs foram 0,91 e 0,87, respectivamente.	A AVE demonstrou ser promissora como ferramenta de triagem baseada em smartphone, com alto desempenho diagnóstico. Apesar de limitações metodológicas, os achados apoiam a expansão da avaliação clínica da AVE em contextos diversos e com recursos limitados.
Smartphone-Based Visual Inspection with Acetic Acid: An Innovative Tool to Improve Cervical Cancer Screening in Low-Resource Setting	Jana Sami et al., 2022	Revisão de literatura baseada em buscas nas bases MEDLINE e LILACS (2015–2021), focando em estudos conduzidos em contextos de poucos recursos que utilizaram smartphones para realização de D-VIA (inspeção visual digital com ácido acético).	Avaliar as evidências disponíveis sobre o uso de smartphones para D-VIA em programas de rastreamento do câncer cervical em países com recursos limitados.	Os estudos analisados indicam que a qualidade das imagens obtidas por D-VIA com smartphones é satisfatória para diagnóstico de lesões cervicais (CIN 1 / CIN 2+), além de permitir monitoramento, supervisão remota e treinamentos.	O uso de smartphones para D-VIA é promissor para melhorar a detecção e o controle de qualidade em programas de rastreamento do câncer cervical em locais com recursos limitados; o uso futuro de algoritmos de IA poderá otimizar ainda mais o diagnóstico automatizado.

The challenges of colposcopy for cervical cancer screening in LMICs and solutions by artificial intelligence	Peng Xue et al., 2020	Artigo de revisão com foco descritivo e analítico sobre limitações da colposcopia tradicional em LMICs e as soluções baseadas em colposcopia digital guiada por inteligência artificial.	Discutir os principais desafios do uso da colposcopia como ferramenta diagnóstica em países de baixa e média renda e explorar como a IA pode superar esses obstáculos para melhorar o rastreamento do câncer cervical.	A revisão identifica limitações críticas na colposcopia tradicional: dependência do examinador, variabilidade diagnóstica, escassez de profissionais qualificados e dificuldades na padronização. A IA, especialmente com colposcopia digital, pode automatizar processos, indicar locais de biópsia e reduzir erros.	A colposcopia digital com suporte de IA tem potencial para ampliar a precisão diagnóstica e a eficácia do rastreamento do câncer cervical em LMICs, podendo acelerar o cumprimento das metas globais de eliminação da doença.
Point-of-Care Digital Cytology With Artificial Intelligence for Cervical Cancer Screening in a Resource-Limited Setting	Oscar Holmström et al., 2021	Estudo diagnóstico em clínica rural no Quênia; digitalização de 740 exames de Papanicolaou de mulheres HIV+; análise por sistema de deep learning em nuvem para detecção de células atípicas.	Avaliar a viabilidade e acurácia de diagnóstico digital apoiado por IA para análise de exames de Papanicolaou em uma área com recursos limitados.	Sensibilidade alta (96% - 100%) e especificidade de 78%-93% para detecção de lesões intraepiteliais; nenhuma amostra de alto grau foi falsamente negativa; AUC até 0,96; alta precisão especialmente para lesões de alto grau.	A digitalização com IA é viável e eficaz para triagem de câncer cervical em ambientes rurais e com poucos recursos, podendo auxiliar na superação da falta de patologistas.
Moving towards vertically integrated artificial intelligence development	Joe Zhang et al., 2022	Estudo conceitual e análise crítica, com descrição e reflexão sobre dois casos práticos de desenvolvimento e implementação de IA clínica em contextos distintos.	Discutir a limitação dos métodos centrados apenas em modelo de IA e propor uma abordagem verticalmente integrada para aumentar a efetividade da IA clínica.	Destaca os desafios da implantação da IA na prática real, enfatizando a importância da integração multidisciplinar e da consideração do ciclo de vida dos dados e produção.	Recomenda a adoção de equipes e práticas integradas para melhorar a tradução da IA para a clínica, ampliando o impacto dos projetos futuros.
Barriers and Facilitators to the Preadoption of a Computer-Aided Diagnosis Tool for Cervical Cancer: Qualitative Study on Health Care Providers' Perspectives in Western Cameroon	Magali Jonnalagedda-Cattin et al., 2023	Estudo qualitativo exploratório; coleta de dados por meio de entrevistas individuais (ginecologistas) e grupos focais (parteiras); análise temática guiada pelo framework de aceitação tecnológica, com codificação independente e uso dos checklists COREQ e SRQR.	Investigar barreiras e facilitadores percebidos por profissionais de saúde quanto à pré-adoção de ferramenta de diagnóstico assistida por computador (CAD) para inspeção visual com ácido acético (VIA) em contexto de baixo recurso.	Identificou barreiras como dificuldades técnicas, infraestrutura precária e preocupações com confidencialidade; facilitadores incluíram percepção de melhoria no cuidado ao paciente e aumento da precisão diagnóstica, desde que infraestrutura e treinamento sejam adequados.	Destaca a necessidade de gestão tecnológica abrangente, treinamento e adaptação dos fluxos clínicos para garantir adoção efetiva e evitar estagnação em fase piloto em países de baixa e média renda.

Performance of a Full-Coverage Cervical Cancer Screening Program Using an Artificial Intelligence– and Cloud-Based Diagnostic System: Observational Study of an Ultralarge Population	Lu Ji et al., 2023	Estudo observacional retrospectivo, utilizando dados populacionais de 1.704.461 mulheres submetidas a rastreamento cervical com sistema de diagnóstico baseado em IA e nuvem. Amostra aleatória de 220 casos usada para controle de qualidade diagnóstico externo.	Avaliar o desempenho da tecnologia de IA em um programa de rastreamento de câncer cervical de cobertura total, considerando acessibilidade, eficiência, qualidade diagnóstica e custo.	Cobertura de 13,45% em 6 meses, com maior adesão em áreas rurais (67,54%). IA mostrou eficiência 87,5 vezes maior que leitura manual, alta taxa de conformidade ($\geq 96\%$) e custo médio de 49 CNY por pessoa.	A IA se mostrou acessível, eficiente, confiável e de baixo custo, facilitando a implementação de programas de rastreamento em larga escala, especialmente em regiões com recursos limitados, apoiando metas da OMS para eliminação do câncer cervical.
The artificial intelligence-assisted cytology diagnostic system in large-scale cervical cancer screening: A population-based cohort study of 0.7 million women	Bao et al., 2020	Estudo de coorte prospectivo em programa populacional de rastreamento cervical com 703.103 mulheres. Avaliação comparativa entre sistema de citologia assistida por IA e leitura manual de lâminas, com confirmação histológica de lesões CIN2+.	Desenvolver e avaliar um sistema assistido por IA para diagnóstico citológico em rastreamento populacional de câncer cervical.	Concordância geral entre IA e leitura manual foi 94,7% ($\kappa=0,92$). IA teve sensibilidade 5,8% maior para detecção de CIN2+ que leitura manual, com pequena redução na especificidade. Detecção de CIN2+ aumentou conforme gravidade da citologia.	Sistema assistido por IA pode excluir a maioria das citologias normais e melhorar sensibilidade na detecção de CIN2+, sendo apropriado para rastreamento primário em larga escala.
Acceptability of artificial intelligence for cervical cancer screening in Dschang, Cameroon: a qualitative study on patient perspectives	Sachdeva et al., 2023	Estudo qualitativo com entrevistas semiestruturadas em grupos focais, conduzido com 32 mulheres entre 30 e 49 anos de regiões rural e urbana em Dschang, Camarões. Análise temática guiada pelo modelo de aceitação tecnológica, com codificação via software ATLAS.ti.	Explorar a aceitabilidade e perspectivas das mulheres sobre o uso de ferramenta de triagem de câncer cervical baseada em inteligência artificial (IA) e compreender as preferências de informação sobre essa tecnologia.	Principais fatores que influenciam a aceitação: preocupações com privacidade, percepção de utilidade, confiança na competência dos profissionais, precisão da ferramenta e impactos negativos associados ao uso do smartphone.	A triagem assistida por IA é amplamente aceitável entre as mulheres da região. Garantir confidencialidade e oferecer explicações claras pode aumentar a aceitação e o uso do exame na comunidade.
Optimization of Cervical Cancer Screening: A Stacking-Integrated Machine Learning Algorithm Based on Demographic, Behavioral, and Clinical Factors	Sun et al., 2022	Estudo retrospectivo de desenvolvimento e validação de algoritmo preditivo usando dados de 858 mulheres. Os dados foram divididos em 80% para treinamento e 20% para teste. Foi usada regressão logística univariada e random forest para seleção de variáveis, comparando 12 algoritmos de machine learning. O modelo stacking-integrado (SIML) foi construído a partir dos melhores modelos identificados.	Desenvolver um modelo de aprendizado de máquina que identifique mulheres com alto risco de desenvolver câncer cervical baseado em fatores demográficos, comportamentais e clínicos, para otimizar estratégias de triagem.	O modelo SIML apresentou melhor desempenho com AUC de 0,877, sensibilidade de 81,8% e especificidade de 81,9%. Fatores preditivos importantes foram uso de contraceptivos hormonais, número de gestações, tempo de tabagismo e número de parceiros sexuais.	O modelo SIML mostrou-se eficaz na identificação de mulheres com alto risco, podendo auxiliar na personalização da triagem cervical e otimização do cuidado clínico.

Data-Driven Cervical Cancer Prediction Model with Outlier Detection and Over-Sampling Methods	Ijaz et al., 2020	Estudo retrospectivo de desenvolvimento e validação de modelo preditivo usando técnicas de detecção de outliers (DBSCAN e iForest), técnicas de balanceamento de dados (SMOTE e SMOTETomek) e classificador Random Forest. O dataset utilizado foi composto por 858 casos.	Propor e validar um modelo preditivo de câncer cervical baseado em fatores de risco, utilizando técnicas de pré-processamento para lidar com outliers e desbalanceamento de dados.	Combinações usando iForest com SMOTE e SMOTETomek apresentaram melhor desempenho que as com DBSCAN. Random Forest foi o classificador mais eficiente comparado a outros. O modelo superou métodos anteriores em acurácia.	O modelo CCPM é eficiente para previsão precoce do câncer cervical, podendo ser usado em aplicações móveis para coleta e análise rápida de dados de risco.
A web-based tool for cancer risk prediction for middle-aged and elderly adults using machine learning algorithms and self-reported questions	Xiao et al., 2024	Estudo retrospectivo de coorte com base em dados secundários do China Health and Retirement Longitudinal Study (2011–2018), envolvendo 19.798 participantes ≥45 anos. Foram aplicados nove algoritmos de machine learning para desenvolver modelos preditivos com variáveis autorrelatadas.	Desenvolver uma ferramenta online preditiva de risco de câncer para adultos chineses de meia-idade e idosos, com base em dados autorrelatados e algoritmos de aprendizado de máquina.	O algoritmo Random Forest apresentou melhor desempenho (AUC = 0,75; acurácia = 0,99). Principais preditores incluíram idade, qualidade do sono, saúde autoavaliada, tabagismo, condições de moradia e histórico de saúde na infância.	A ferramenta <i>MyCancerRisk</i> pode auxiliar na triagem preventiva, promovendo hábitos saudáveis e detecção precoce. Destaca-se o valor de preditores não convencionais para modelos de risco populacional.
Validation in Zambia of a cervical screening strategy including HPV genotyping and artificial intelligence (AI)-based automated visual evaluation	Parham et al., 2023	Estudo observacional de validação diagnóstica, realizado em programa de rastreamento populacional em Lusaka (Zâmbia), com coleta de dados clínicos, tipagem de HPV (BD Onclarity™) e imagens cervicais avaliadas por algoritmo de inteligência artificial (AVE). Foi construída uma escala de risco em 12 níveis cruzando resultados de HPV e AVE.	Avaliar a acurácia de uma estratégia combinada de triagem com tipagem de HPV e avaliação visual automatizada por inteligência artificial (AVE) na predição de lesões pré-cancerosas e câncer cervical.	A escala de risco baseada na combinação HPV-AVE foi fortemente associada à gravidade histológica. O AVE aumentou a precisão preditiva dentro de cada grupo de HPV, com boa reprodutibilidade. Mulheres HIV+ apresentaram maior risco, bem identificado pela escala.	A estratégia HPV-AVE demonstrou validade teórica para rastreamento cervical e pode ser uma opção viável em contextos com alta prevalência de HIV, desde que o teste de HPV seja acessível e custo-efetivo.
Use of risk-based cervical screening programs in resource-limited settings	Perkins et al., 2023	Estudo teórico-conceitual baseado em revisão e proposição de modelo. Os autores descrevem um modelo conceitual de rastreamento baseado em risco, aplicável em contextos com recursos limitados, fundamentado em evidências e práticas já utilizadas em países como os EUA.	Propor um modelo otimizado de rastreamento e manejo do câncer cervical em países de baixa renda, com base em estratificação de risco.	O modelo sugere priorizar testagem por HPV com amostragem, uso de genotipagem para refinar a estratificação de risco e aplicação de avaliação visual automatizada por IA para triagem e decisão terapêutica.	A adoção de estratégias de rastreamento baseadas em risco pode otimizar a prevenção do câncer cervical em países com recursos limitados, concentrando recursos nos grupos de maior risco e reduzindo intervenções desnecessárias.

Performance of artificial intelligence for diagnosing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis	Liu et al., 2024	Revisão sistemática e meta-análise de 77 estudos publicados entre 1986 e 2024. Foram analisadas acurácia, sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de IA aplicada à citologia (Papanicolaou e TCT) e colposcopia, comparando-a com colposcopistas experientes.	Avaliar o desempenho diagnóstico da inteligência artificial no rastreamento de neoplasias intraepiteliais cervicais e câncer cervical, por meio de citologia e colposcopia assistidas por IA.	A IA obteve alta acurácia (até 94%), sensibilidade (até 97%) e especificidade (até 94%) tanto para citologia convencional quanto para TCT. A IA superou colposcopistas experientes na acurácia de exames colposcópicos (OR 1.75; IC95% 1.33–2.31). O desempenho foi ligeiramente melhor em países desenvolvidos.	A IA apresenta elevado desempenho diagnóstico na detecção de lesões cervicais, com potencial de aprimorar programas de rastreamento, inclusive em países com poucos recursos, desde que adaptada e validada localmente.
The Future of Cervical Cancer Screening	Goldstein et al., 2024	Revisão narrativa baseada em busca bibliográfica na PubMed sobre estratégias atuais e emergentes no rastreamento do HPV, displasia cervical e câncer cervical.	Explorar novas tecnologias e estratégias de rastreamento e tratamento do HPV, displasia cervical e câncer cervical, com ênfase em contextos de países em desenvolvimento.	Tecnologias emergentes como testes rápidos e de baixo custo de HPV, colposcopia digital de alta resolução com interpretação por IA, testes de metilação do DNA, citologia com coloração dupla, e plataformas “lab-on-chip” apresentam alto potencial para melhorar o rastreamento.	O avanço de tecnologias de detecção, aliado à equidade em saúde e à integração com programas de HIV, é essencial para o sucesso global na prevenção do câncer cervical.
Artificial Intelligence in Cervical Cancer Screening and Diagnosis	Hou et al., 2022	Revisão narrativa com foco descritivo sobre o uso da inteligência artificial na triagem e diagnóstico do câncer cervical.	Discutir aplicações, benefícios e desafios do uso da IA no rastreamento e diagnóstico do câncer cervical, com foco na melhoria da acurácia do diagnóstico precoce.	A IA apresenta vantagens como redução do tempo de análise, menor necessidade de pessoal técnico especializado e eliminação de vieses subjetivos. Diversas ferramentas baseadas em IA têm mostrado desempenho promissor na detecção precoce da doença.	A inteligência artificial é uma ferramenta promissora para o rastreamento e diagnóstico precoce do câncer cervical, embora desafios técnicos, éticos e de implementação ainda precisem ser superados.
Artificial intelligence utilization in cancer screening program across ASEAN: a scoping review	Tun et al., 2024	Revisão de escopo conduzida segundo diretrizes PRISMA-ScR.	Identificar e avaliar os programas de rastreamento de câncer nos países da ASEAN, com foco na integração e impacto da inteligência artificial nesses programas.	Foram incluídos 14 estudos sobre rastreamento de diferentes tipos de câncer. Identificaram-se diferentes níveis de integração da IA: avaliação clínica prospectiva (50%), testes silenciosos (36%) e desenvolvimento exploratório de modelos (14%), com resultados promissores em acurácia e eficiência.	A incorporação da IA tem potencial para melhorar a detecção precoce e reduzir custos. Ainda há necessidade de maior organização dos programas para atingir as metas da OMS até 2030.

Prevention Strategies and Early Diagnosis of Cervical Cancer: Current State and Prospects	Kakotkin et al., 2023	Revisão narrativa baseada em análise de literatura publicada desde 2018, com busca nas bases de dados da PubMed. Utilizou palavras-chave relacionadas à prevenção, triagem e barreiras no rastreamento do câncer cervical.	Analisar estratégias globais e nacionais de prevenção e diagnóstico precoce do câncer cervical, avaliando a efetividade de intervenções atuais, incluindo o uso de inteligência artificial (IA).	A estratégia 90-70-90 da OMS mostrou-se eficaz em diversos contextos. A análise identificou a IA como uma abordagem complementar promissora, com potencial para aumentar a acurácia diagnóstica e reduzir a sobrecarga nos serviços de atenção primária.	A integração de tecnologias baseadas em IA pode fortalecer as estratégias de rastreamento e prevenção do câncer cervical, otimizando a triagem de lesões pré-malignas e contribuindo para sistemas de saúde mais eficientes.
Beyond the Microscope: A Technological Overture for Cervical Cancer Detection	Lee et al., 2023	Revisão narrativa da literatura sobre o uso de inteligência artificial na análise de exames de Papanicolaou, incluindo métodos utilizados, bases de dados, métricas de desempenho e desafios.	Revisar os avanços recentes no uso de técnicas de inteligência artificial para a detecção e classificação de lesões cervicais em exames de Papanicolaou, destacando sua aplicabilidade clínica.	A IA demonstrou alto potencial para automatizar e padronizar a análise de esfregaços cervicais, com capacidade de classificar imagens como normais ou anormais e identificar o tipo e gravidade das lesões, reduzindo erros humanos e o tempo de processamento.	A inteligência artificial representa uma abordagem promissora para aprimorar o diagnóstico do câncer cervical por meio da análise automatizada de exames citológicos, com perspectivas de integração futura em sistemas clínicos.
Artificial intelligence strengthens cervical cancer screening – present and future	Wu et al., 2023	Revisão narrativa que discute o estado atual e o desenvolvimento da inteligência artificial (IA) aplicada ao rastreamento do câncer cervical, com foco em algoritmos de deep learning para reconhecimento de imagens médicas.	Apresentar as principais aplicações e avanços da IA no diagnóstico de citologia anormal e doenças neoplásicas cervicais, além de discutir desafios futuros na implementação.	A IA demonstra capacidade comparável à humana na análise de imagens, podendo aumentar a precisão, eficiência e acessibilidade da triagem, especialmente em países com infraestrutura limitada.	A inteligência artificial tem potencial para revolucionar a triagem do câncer cervical, auxiliando no alcance das metas globais de eliminação, apesar dos desafios ainda existentes para sua ampla adoção.
Artificial intelligence for cervical cancer screening: Scoping review, 2009-2022	Vargas-Cardona et al., 2023	Revisão de escopo seguindo a metodologia Arksey e O'Malley e diretrizes PRISMA-ScR. Foram pesquisadas as bases PubMed, Scopus e Google Scholar com palavras-chave em inglês e espanhol para identificar estudos originais sobre o uso de IA em diagnóstico precoce por imagem do câncer cervical.	Descrever e sintetizar a literatura sobre a acurácia diagnóstica de inteligência artificial na detecção precoce do câncer cervical por análise de imagens.	Foram incluídos 32 estudos publicados entre 2009 e 2022, com imagens originadas principalmente de colposcopia digital, cervicografia e dispositivos móveis. Os algoritmos de machine learning e deep learning mais usados foram SVM, random forest, k-nearest neighbors, CNN, ResNet, VGG, entre outros. SVM e métodos de deep learning apresentaram as melhores performances diagnósticas, com acurácia superior a 97%.	O uso de IA no rastreamento do câncer cervical tem crescido e os resultados, especialmente com deep learning, são muito promissores, embora pesquisas adicionais sejam necessárias para validação.

Artificial Intelligence-Based Cervical Cancer Screening on Images Taken during Visual Inspection with Acetic Acid: A Systematic Review	Viñals et al., 2023	Revisão sistemática da literatura realizada nas bases PubMed, Google Scholar e Scopus, visando identificar algoritmos automatizados para classificar imagens obtidas durante a inspeção visual com ácido acético (VIA) em negativas ou precancerosas/cancerosas. A avaliação da qualidade dos estudos seguiu as diretrizes QUADAS-2.	Analisar o desempenho de algoritmos baseados em inteligência artificial para triagem do câncer cervical a partir de imagens VIA, enfatizando sua aplicabilidade em contextos com recursos limitados.	Foram selecionados 11 estudos de um total de 2608 identificados. A sensibilidade dos algoritmos variou de 0,22 a 0,93 e a especificidade de 0,67 a 0,95. Os estudos usaram conjuntos pequenos e altamente selecionados de imagens, limitando a generalização dos resultados.	Os algoritmos de IA mostram potencial para apoiar a triagem do câncer cervical, especialmente em locais com pouca infraestrutura e profissionais qualificados, mas testes em larga escala e em condições reais são necessários para validar sua viabilidade clínica.
Clinical evaluation of an artificial intelligence-assisted cytological system among screening strategies for a cervical cancer high-risk population	Yang et al., 2023	Estudo clínico com 1231 lâminas de citologia líquida de mulheres submetidas a colposcopia e biópsia, avaliando a performance de diferentes estratégias de triagem para lesões intraepiteliais escamosas de baixo (LSIL) e alto grau (HSIL). Foram calculados sensibilidade, especificidade, valores preditivos, taxas de falso positivo/negativo, AUC, entre outros indicadores diagnósticos para AI isolado, LBC, HPV e suas combinações.	Comparar a eficácia do sistema de citologia assistido por inteligência artificial (IA) com outras estratégias tradicionais de triagem em uma população de alto risco para câncer cervical.	A estratégia de triagem baseada apenas em IA apresentou sensibilidade e especificidade superiores ao coteste LBC + HPV para ambos os limiares LSIL e HSIL. O índice de Youden foi mais alto para IA, que também obteve melhor AUC no limiar HSIL (0,621) comparado ao HPV isolado (0,521). Para LSIL, a AUC da IA foi similar à do LBC.	A triagem exclusivamente por IA mostrou-se a estratégia mais eficaz para diagnóstico de lesões intraepiteliais de baixo e alto grau, com melhor desempenho que o coteste tradicional LBC + HPV, podendo aprimorar a acurácia diagnóstica e beneficiar pacientes em triagens clínicas.
Artificial intelligence enables precision diagnosis of cervical cytology grades and cervical cancer	Wang et al., 2023	Desenvolvimento e validação de um sistema de triagem para câncer cervical baseado em inteligência artificial (AICCS) utilizando conjuntos de dados retrospectivos, prospectivos e ensaios observacionais randomizados com 16.056 participantes. O sistema utilizou dois modelos de IA: um para detecção celular em nível de fragmento (patch-level) e outro para classificação de imagens de lâminas completas (whole-slide images).	Criar e validar um sistema assistido por IA para classificação precisa dos graus de citologia cervical, melhorando a acurácia e eficiência do diagnóstico.	O AICCS apresentou alta acurácia na predição dos graus citológicos em diferentes conjuntos de dados, com AUC de 0,947, sensibilidade de 0,946, especificidade de 0,890 e acurácia de 0,892 na avaliação prospectiva. No ensaio randomizado, citopatologistas assistidos pelo AICCS tiveram desempenho superior em AUC, especificidade e acurácia, com aumento de 13,3% na sensibilidade em relação aos citopatologistas sem assistência.	O sistema AICCS demonstrou ser uma ferramenta promissora para auxiliar no diagnóstico preciso e eficiente do câncer cervical, potencialmente aprimorando a qualidade da triagem citológica.

Reproducible and clinically translatable deep neural networks for cervical screening	Ahmed et al., 2024	Desenvolvimento, seleção e otimização de modelos de deep learning aplicados a um grande conjunto de dados multicêntrico, multigeográfico e multi-dispositivo, contendo imagens cervicais de 9.462 mulheres (17.013 imagens). Avaliação da portabilidade, reprodutibilidade e desempenho classificatório dos modelos, combinados com tipagem de HPV.	Criar um modelo de inteligência artificial robusto, reproduzível e clinicamente aplicável para triagem cervical, capaz de auxiliar na triagem visual de mulheres positivas para HPV em países de baixa e média renda.	O modelo de melhor desempenho obteve AUC de 0,89, com taxa limitada de erros extremos de classificação de 3,4% em conjuntos de teste independentes. Demonstrou alta consistência e confiabilidade, com kappa ponderado quadrático de 0,86 e discordância entre pares de imagens de apenas 0,69%.	Este estudo desenvolveu um modelo de deep learning preciso, confiável e potencialmente aplicável clinicamente para a triagem do câncer cervical, especialmente útil para contextos com recursos limitados, promovendo avanços na prevenção secundária do câncer cervical.
The evolution of cervical cancer screening	Swanson & Pantanowitz, 2023	Revisão narrativa que aborda os principais marcos históricos na evolução dos métodos de rastreamento do câncer cervical, desde a citologia até as tecnologias baseadas em HPV e inteligência artificial.	Resumir os avanços científicos e tecnológicos que impulsionaram a redução da incidência do câncer cervical, destacando a transição para métodos modernos como o teste de HPV e sistemas de triagem assistidos por inteligência artificial.	Evidenciou-se a importância da citologia exfoliativa para a detecção precoce, a implementação global dos programas de rastreamento, o reconhecimento do papel do HPV como agente etiológico, e a incorporação crescente de inteligência artificial para otimizar a precisão e eficiência do exame de Papanicolaou.	O histórico de avanços no rastreamento do câncer cervical demonstra progresso significativo rumo à meta da Organização Mundial da Saúde de eliminação global do câncer cervical, apoiado por inovações tecnológicas e maior cobertura de testes baseados em HPV e IA.
Pivotal Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Assistive Artificial Intelligence-Based Software for Cervical Cancer Diagnosis	Kim et al., 2023	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, crossover realizado em dois centros, com 886 imagens cervicais avaliadas por quatro colposcopistas (dois experientes e dois inexperientes), com e sem o auxílio do sistema de IA Cerviray AI®. A eficácia foi medida por parâmetros como área sob a curva (AUC), sensibilidade, especificidade e acurácia.	Avaliar a viabilidade e eficácia de um sistema assistido por inteligência artificial para melhorar o diagnóstico de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau, comparando o desempenho dos colposcopistas com e sem auxílio da IA.	O uso da IA aumentou significativamente a AUC (diferença de 0,12; $p < 0,001$), a sensibilidade (89,18% vs. 71,33%; $p < 0,001$), a especificidade (96,68% vs. 92,16%; $p < 0,001$) e a taxa de acurácia na classificação das lesões (86,40% vs. 75,45%; $p < 0,001$). A ferramenta beneficiou tanto colposcopistas experientes quanto inexperientes.	O sistema assistido por IA demonstrou ser um recurso eficaz para auxiliar colposcopistas no diagnóstico de lesões cervicais de alto grau, especialmente útil para profissionais menos experientes na definição do local para biópsia, podendo melhorar o rastreamento e diagnóstico do câncer cervical.

A Deep Learning Model for Cervical Cancer Screening on Liquid-Based Cytology Specimens in Whole Slide Images	Kanavati et al., 2022	Estudo piloto utilizando deep learning para classificar imagens de lâminas inteiras (whole-slide images, WSIs) de citologia líquida cervical em neoplásicas e não neoplásicas. Foram utilizados grandes conjuntos de treinamento (1605 WSIs) e testes (1468 WSIs) para validar o modelo.	Avaliar a capacidade de um modelo de deep learning para auxiliar no diagnóstico automático e rápido de citologias líquidas cervicais, facilitando a triagem de câncer cervical.	O modelo alcançou alta performance com áreas sob a curva ROC (AUC) variando entre 0,89 e 0,96 nas diferentes bases de teste, indicando forte potencial para suporte ao rastreamento cervical.	O uso de deep learning em WSIs de citologia líquida demonstra promissora aplicabilidade clínica, podendo automatizar e acelerar a triagem de câncer cervical, contribuindo para melhorar a eficiência em laboratórios e hospitais.
Artificial intelligence-assisted cytology for detection of cervical intraepithelial neoplasia or invasive cancer: A multicenter, clinical-based, observational study	Bao et al., 2020	Estudo observacional multicêntrico com 2.145 mulheres encaminhadas por programa organizado de rastreamento, entre março de 2017 e outubro de 2018. Foi utilizado um algoritmo supervisionado de deep learning treinado com 188.542 imagens digitais de citologia líquida.	Avaliar o desempenho da citologia assistida por inteligência artificial na detecção de lesões intraepiteliais cervicais (CIN) e câncer cervical, comparando com a leitura manual.	A leitura assistida por IA detectou 92,6% das lesões CIN 2 e 96,1% das CIN 3+, com sensibilidade equivalente e especificidade superior à leitura manual realizada por citologistas experientes. Em comparação com médicos de citologia, a IA apresentou maior sensibilidade e especificidade. Em mulheres HPV positivas, a IA melhorou a especificidade para lesões CIN1 ou menores, sem reduzir a sensibilidade.	A citologia assistida por IA pode ser uma ferramenta eficaz para triagem e diagnóstico primário do câncer cervical, com potencial para melhorar a precisão. Estudos adicionais são necessários para validação em populações gerais.
Diagnostic Efficacy of Enhanced Visual Assessment [Visual Check] for Triaging Cervical Cancer Screen Positive Women	Shamsunder et al., 2023	Estudo observacional transversal com 147 mulheres positivas no rastreamento cervical encaminhadas para colposcopia. A avaliação foi realizada por colposcopistas utilizando o sistema MobileODT EVA, que incorpora inteligência artificial para análise visual. A impressão do médico e o resultado do EVA Visual Check foram comparados com a análise histopatológica ou citológica, sendo que casos com citologia e colposcopia normais foram considerados normais sem biópsia.	Avaliar o desempenho do sistema Enhanced Visual Assessment (EVA Visual Check) com IA na triagem de mulheres positivas para lesões cervicais, comparando sua eficácia com o diagnóstico médico e padrão ouro histopatológico.	Para lesões CIN 1+, o EVA Visual Check apresentou sensibilidade de 86,8%, especificidade de 28,7%, valor preditivo positivo (VPP) de 40,7%, valor preditivo negativo (VPN) de 79,4% e acurácia diagnóstica de 49,7%. Para lesões CIN 2+, a sensibilidade foi de 89,3%, especificidade de 26,1%, VPP de 22,1%, VPN de 91,2% e acurácia de 38,1%.	O colposcópio MobileODT EVA com IA apresenta sensibilidade semelhante à do diagnóstico médico, embora com especificidade, VPP e VPN inferiores. O sistema pode ser uma ferramenta valiosa para triagem de mulheres positivas no rastreamento cervical, auxiliando no encaminhamento para manejo clínico adequado.

A precise machine learning model: Detecting cervical cancer using feature selection and explainable AI	Shakil et al., 2023	Seis modelos de machine learning aplicados a 858 casos, com técnicas de balanceamento de dados e seleção de características; explicabilidade via SHAP.	Criar modelo preditivo automatizado e interpretável para diagnóstico precoce do câncer cervical.	Árvore de decisão atingiu até 97,6% de acurácia e alta sensibilidade; explicabilidade do modelo foi eficaz.	Modelo promissor para melhorar detecção e manejo do câncer cervical com suporte à decisão clínica.
Artificial intelligence-assisted fast screening cervical high grade squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma diagnosis and treatment planning	Wang et al., 2023	Modelo de deep learning totalmente automatizado para análise de lesões cervicais em imagens de lâminas digitais (WSIs) de Papanicolaou.	Detectar rapidamente lesões de alto grau (HSIL) e carcinoma de células escamosas (SQCC) para acelerar encaminhamento e tratamento.	Alta precisão (0,93), sensibilidade (0,90) e desempenho superior a modelos U-Net e SegNet; processamento rápido (210 segundos por WSI), 20 vezes mais veloz.	Sistema eficaz e rápido para triagem clínica automatizada de lesões cervicais graves, potencializando diagnósticos e decisões terapêuticas.
A Comparative Analysis of Deep Learning Models for Automated Cross-Preparation Diagnosis of Multi-Cell Liquid Pap Smear Images	Benyes et al., 2022	Treinamento e comparação de 8 modelos de deep learning para diagnóstico multi-classe do sistema Bethesda em imagens de lâminas líquidas (SurePath e ThinPrep), com e sem adaptação de domínio Deep CORAL.	Desenvolver um modelo automatizado e clínico para classificação precisa de imagens de Papanicolaou em diferentes métodos de preparo.	Todas as arquiteturas superaram 90% de acurácia em SurePath; o modelo AE CNN, 99,8% menor, manteve 96,54%. Desempenho menor em ThinPrep, mas melhorou com adaptação de domínio, alcançando 92,65% com ResNet101.	Modelos promissores para diagnóstico automatizado, o artigo destaca a necessidade de soluções robustas que funcionem globalmente em diferentes métodos de preparo.
Cost-effectiveness of artificial intelligence-assisted liquid-based cytology testing for cervical cancer screening in China	Shen et al., 2023	Modelo de Markov simulando a progressão natural do câncer cervical em 100.000 mulheres de 30 anos, comparando 18 estratégias de triagem com três métodos (AI-assistida LBC, LBC manual e HPV-DNA) e diferentes frequências, sob a perspectiva do provedor de saúde.	Avaliar a relação custo-efetividade do teste de citologia líquida assistida por IA para rastreamento primário do câncer cervical na China.	Todas as estratégias foram custo-efetivas em relação à ausência de rastreamento (ICER de \$622 a \$24.482 por QALY). A estratégia mais custo-efetiva foi a triagem com LBC assistida por IA a cada 5 anos (ICER \$8790/QALY), com 55,4% de probabilidade de custo-efetividade. Sensibilidade e especificidade reduzidas em $\geq 10\%$ alteraram a frequência ideal para 3 anos. Redução no custo do teste HPV-DNA ou aumento do custo do AI-LBC mudaram a estratégia preferida.	A citologia líquida assistida por IA pode ser uma estratégia custo-efetiva para rastreamento do câncer cervical na China, especialmente em cenários de custos e desempenho favoráveis.

Cervical cancer screening aided by artificial intelligence, China	Zhu et al., 2023	Estudo observacional de implementação de um programa de rastreamento cervical em larga escala na Província de Hubei, China, entre 2017 e 2021, utilizando inteligência artificial integrada a um sistema online para análise citológica, com avaliação da performance, sustentabilidade e custos do programa. ao programa.	Implementar e avaliar a sustentabilidade, desempenho e custo de um programa assistido por IA para rastreamento do câncer cervical.	1.518.972 mulheres participaram; 97,09% com amostras válidas. Das 86.648 amostras positivas, 19.495 biopsias realizadas, com 2.785 lesões pré-cancerosas e 191 cânceres invasivos detectados. Custo médio por mulher: US\$ 6,31 (US\$ 1,03 administrativo e US\$ 5,28 triagem online).	O rastreamento com IA ofereceu serviço acessível, eficaz e de baixo custo, contribuindo para a cobertura universal do rastreamento cervical na China.
A low-cost platform for automated cervical cytology: addressing health and socioeconomic challenges in low-resource settings	Ocampo-López-Escalera et al., 2023	Estudo experimental aplicado com desenvolvimento e validação de plataforma tecnológica para análise automatizada de citologia cervical, utilizando modelos de inteligência artificial para classificação de imagens	Propor e validar um sistema acessível para leitura automática de lâminas citológicas cervicais, visando superar limitações de infraestrutura e falta de profissionais treinados em ambientes de poucos recursos.	Os modelos testados apresentaram desempenho robusto, com sensibilidades superiores a 90%. O modelo MobileNet destacou-se, alcançando sensibilidades de 98,26% e 97,95%, especificidades de 88,91% e 88,72%, e F-scores de 96,42% e 96,23% nos conjuntos de validação e teste, respectivamente.	O modelo MobileNet associado à plataforma de baixo custo mostrou-se efetivo para aplicação prática em triagem citológica, contribuindo para ampliar o acesso a diagnósticos precisos em regiões com recursos limitados.

Selecionados de acordo com: autor, ano de publicação, método, objetivo, resultados encontrados e conclusão. Fonte: Autoral.

DISCUSSÃO

História do rastreamento

Desde o século passado, o aumento da compreensão sobre o câncer de colo de útero levou a grandes avanços na diminuição de sua incidência. A implementação do exame Papanicolau na década de 1950, o descobrimento da correlação entre a doença e o HPV na década de 1980 e o desenvolvimento da vacina contra o HPV em 2006 foram grandes marcos que alteraram o curso da vida de milhões de mulheres (Swanson & Pantanowitz).

Hoje, reconhece-se que a erradicação global do câncer do colo do útero é um sonho possível. Infelizmente, mesmo diante de tamanho avanço científico, devido a infraestrutura de saúde precária e a ausência de uma estratégia de rastreamento organizada, a maioria dos países de baixa e média renda ainda está longe de alcançar

esse objetivo (Hou et al.). Embora a mortalidade por câncer cervical tenha diminuído em 70% nos Estados Unidos desde a introdução do rastreamento na década de 1950 (com 2 mortes por 100.000 mulheres em 2019), esse ainda é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo — maioria dos casos ocorre em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos (Swanson & Pantanowitz, Goldstein et al.). Como parte do esforço contínuo para aumentar a eficácia e alcance do rastreamento e diagnóstico do câncer do colo do útero, é necessário continuar buscando por métodos e estratégias cada vez mais acessíveis e eficientes.

Tipos de IA

A Inteligência Artificial tem sido amplamente utilizada em diferentes etapas do manejo do câncer cervical, com destaque para algumas abordagens. Inicialmente, destaca-se a triagem automatizada de lâminas citológicas com o sistema AICyte, que atua sobre lâminas de ThinPrep e demonstrou desempenho comparável ao de patologistas humanos, atingindo 99,3% de sensibilidade na detecção de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e câncer, além de permitir a exclusão segura de amostras negativas, reduzindo significativamente a carga de trabalho laboratorial (Bai, et al). Além desse método, redes neurais convolucionais como RetinaNet e Faster R-CNN têm sido empregadas para classificar imagens citológicas automaticamente, conseguindo identificar lesões do tipo ASCUS, LSIL e HSIL com sensibilidade de até 99,4%, o que amplia a agilidade e a precisão diagnóstica em ambientes com alto volume de exames (Mohammadi, et al). A IA também tem sido aplicada à colposcopia com o sistema Cerviray AI, que mostrou-se eficaz ao melhorar significativamente a sensibilidade (de 71,3% para 89,2%) e a especificidade (de 92,2% para 96,7%) na detecção de lesões de alto grau em um estudo duplo-cego com 886 imagens cervicais (KIM S, et al). Ademais, sistemas de apoio clínico como o CAIADS foram capazes de aumentar a sensibilidade diagnóstica para lesões CIN2+ e CIN3+ entre colposcopistas juniores, com redução do número de biópsias desnecessárias e maior eficiência no exame colposcópico (Zhang, et al). Por fim, o uso de aprendizado ativo em modelos de deep learning para análise de lâminas histológicas digitalizadas (WSI) permitiu o treinamento de modelos altamente precisos, alcançando quase 100% de acurácia na detecção de câncer cervical com menor necessidade de dados rotulados, o que reduz custos e acelera o desenvolvimento de sistemas autônomos de diagnóstico (Wei, et al).

Comparação quanto à velocidade

A inteligência artificial tem acelerado a detecção do câncer de colo do útero com alta eficácia e rapidez. O sistema AIATBS analisou esfregaços de citologia em tempos entre 66,3 s e 171,8 s, dependendo do método de preparação, com

média de 89,3 s a 107,2 s por amostra (Zhu, et al). Em termos de sensibilidade, a IA detectou 67,5% das lesões de alto grau, contra 40,9% da leitura manual (Liu, et al). Outro estudo apresentou um sistema com acurácia de 99,9%, sensibilidade de 99,8% e especificidade de 99,9% na análise de citologia líquida (Atteia, et al). Um modelo de redes neurais convolucionais (CNNs) atingiu AUC de 0,94 na detecção de anormalidades cervicais em lâminas digitais (Kurita, et al). Em colposcopia, o uso de deep learning permitiu distinguir lesões suspeitas com alta performance, útil especialmente em áreas com poucos especialistas (Tang, et al). Um sistema automatizado de detecção de células anormais atingiu 91,3% de acurácia (Gupta, et al). Outro modelo baseado em IA demonstrou desempenho semelhante ao de patologistas experientes na triagem de lesões intraepiteliais de alto grau (Du, et al). Assim, a IA reduz o tempo de triagem, aumenta a sensibilidade diagnóstica e contribui para um rastreamento mais eficiente e padronizado.

Comparação quanto ao custo

Em um estudo publicado em 2023, Shen et al comparam relação custo-efetividade entre três métodos de rastreamento primário do câncer do colo do útero na China: a citologia em meio líquido assistida por IA, a citologia em meio líquido manual e teste de DNA-HPV. Os autores concluem que o rastreamento a cada 5 anos utilizando a citologia em meio líquido assistida por IA é a estratégia mais custo-efetiva para ampliar o rastreamento do câncer do colo do útero na China. Entretanto, ponderam que uma redução de 13% no custo atual do teste de DNA-HPV o tornaria mais custo-efetivo do que o teste de citologia em meio líquido assistido por IA. Além disso, a sensibilidade e especificidade do teste assistido por IA estão associadas à qualidade da preparação das lâminas (que depende de uma coleta de amostras bem realizada pelos profissionais de saúde) e à qualidade dos dados e à eficiência dos algoritmos de deep learning. Portanto, embora a IA otimize o exame, a qualificação dos profissionais de saúde envolvidos na coleta continua sendo um fator importante para garantir sua eficácia (Ocampo-López-Escalera et al.).

Outro estudo publicado em 2023 avaliou um programa de rastreamento que integrava inteligência artificial e profissionais de saúde por meio de uma plataforma online. Os profissionais eram responsáveis pela coleta das amostras e pela preparação das lâminas. Após a digitalização, o sistema de inteligência artificial avaliava a adequação das lâminas e realizava uma análise citológica inicial, classificando as amostras como negativas ou positivas. Em seguida, os profissionais acessaram a plataforma para revisar os casos, confirmar os negativos e classificar os positivos de acordo com o Sistema Bethesda. Posteriormente, uma equipe de citopatologistas revisou todos os casos positivos e uma amostra aleatória de 10% dos negativos, validando os resultados. O estudo demonstrou que o programa

reduziu a dependência de um grande número de citopatologistas e proporcionou um serviço de baixo custo, acessível e eficaz para o rastreamento do câncer do colo do útero (Zhu et al.).

Aplicação em países subdesenvolvidos

Apesar de ser altamente prevenível, o câncer cervical persiste como uma doença comum e fatal, especialmente em regiões desprovidas de programas de rastreamento eficazes, como em países subdesenvolvidos (Holmström et al.). Nesse cenário, a incorporação da IA no exame de citologia oncológica pode possibilitar o rastreamento necessário e eficaz para o câncer do colo do útero em áreas onde os recursos são limitados (Harsono et al.).

Em um estudo realizado no sul da Índia e publicado em 2024, Poli et al explicam que em países de baixa e média renda muitas vezes adota-se a abordagem “rastrear e tratar”. Nela, faz-se a triagem do colo do útero com inspeção visual com aplicação de ácido acético seguida por tratamento ablativo imediato por enfermeiros em caso de teste positivo, o que resulta em uma alta taxa de excesso de tratamento. Os pesquisadores propuseram a implementação do algoritmo VIA-IA (Inspeção Visual com Ácido Acético assistida por Inteligência Artificial), que visa orientar profissionais de saúde em regiões rurais e remotas, permitindo-lhes tomar decisões clínicas mais precisas diretamente no local, sem a necessidade de supervisão médica direta. O impacto previsto é uma redução dos tratamentos desnecessários e dos custos financeiros associados. A ferramenta desenvolvida atingiu uma sensibilidade de 62,5% e uma especificidade de 97,6%, com uma acurácia ROC de 0,76 (Poli et al).

Outro estudo, realizado na Zâmbia, desenvolveu um algoritmo baseado em IA que detecta lesões pré-cancerígenas NIC2+ no colo do útero a partir de imagens capturadas com smartphones, denominado Automated Visual Evaluation (AVE) e contou com 8204 participantes entre 25 e 55 anos. A AUC do AVE foi 0,91 para todas as mulheres e 0,87 para mulheres com teste positivo para HPV de alto risco. Com uma sensibilidade de 85% e especificidade de 86%, o AVE se mostrou superior à inspeção visual com ácido acético sozinha, que tem sensibilidade descrita neste estudo de 66%, oferecendo assim um método mais confiável para o rastreamento e tratamento (Liming Hu et al.).

Aplicação em grandes populações

Em um estudo chinês publicado em 2024, características de 1.704.461 mulheres foram analisadas para avaliar o desempenho da IA em um programa de triagem de cobertura total, sendo a maioria das participantes mulheres advindas de zonas rurais, com 67,54% da população total rastreada. O estudo demonstrou que a IA

foi 87,5 vezes mais eficiente do que a leitura manual das lâminas. Além disso, o diagnóstico assistido por IA demonstrou ótima qualidade, com taxas de conformidade de 99% para esfregaços positivos e 100% para negativos, em comparação com citologistas. Todos os casos negativos e de NIC2+ foram corretamente identificados, com desvios mínimos restritos a lesões de baixo grau. Além disso, a IA foi menos propensa a subestimar a gravidade da lesão e também a não detectar as lesões, quando comparada à análise de patologistas. Outro fator relevante é o custo do rastreo, que ficou em \$6,89 por mulher rastreada, muito abaixo do custo padrão de \$22,48. Todos esses fatores demonstram que o diagnóstico com auxílio da IA é acessível, eficiente, confiável e custo-efetivo (Lu Ji et al.).

Outro estudo chinês, publicado em 2020 demonstrou resultados semelhantes. Utilizando amostras de 703.103 mulheres, esse estudo utilizou um sistema validado de citologia assistido por IA, que apresentou um índice de concordância de 94.7% com citopatologistas. Além disso, para NIC2+ e NIC3+, a IA foi mais sensível que a leitura humana. A IA também foi menos propensa a não detectar lesões ou a subestimar a gravidade delas. Isso demonstrou que determinado sistema pode ser utilizado como triagem primária para melhorar a precisão e eficiência no rastreamento de câncer cervical (Bao et al.). Ambos esses estudos demonstram que a utilização de IA no rastreo de câncer cervical pode ser utilizada como uma ferramenta de auxílio em políticas públicas voltadas ao rastreamento em larga escala.

Aceitação do uso de IA

Com o objetivo de explorar a aceitação e as percepções das mulheres sobre o uso de IA como ferramenta no rastreamento do câncer de colo do útero, Sachdeva et al. conduziram um estudo em Dschang, Camarões. A pesquisa contou com 32 participantes, com idades entre 30 e 49 anos, provenientes da área rural e urbana. Entrevistas foram gravadas em áudio e posteriormente transcritas. Os principais achados revelaram que o uso de IA foi visto como amplamente aceitável para as mulheres em Dschang, independentemente de sua condição socioeconômica e nível de educação. As participantes de todos os grupos focais reconheceram o benefício do uso de IA para aumentar a eficiência e precisão no diagnóstico. Contudo, o estudo ressalta a importância de informar as pacientes sobre as etapas do procedimento, suas vantagens e potenciais riscos. Considerando que o método utilizado na pesquisa envolve a captura de imagens do colo do útero, foi fundamental garantir às pacientes que essas imagens seriam de uso exclusivo dos profissionais de saúde, garantindo a confidencialidade. Em resumo, estudo destaca que para uma boa aceitação, é necessário garantir a confidencialidade dos dados, explicar claramente o método, oferecer oportunidades para tirar dúvidas e enfatizar que a IA atua como um auxílio no diagnóstico, e não como um substituto para a avaliação

médica completa (Sachdeva et al.). Para uma compreensão mais aprofundada da aceitação da IA em diversos contextos, novas pesquisas são necessárias, estendendo a análise a outras populações.

Barreiras

Apesar de todos os pontos positivos, ainda há muitas barreiras envolvidas. Um estudo camaronês sobre a utilização IA na inspeção visual com ácido acético trouxe à superfície alguns problemas relatados pelos profissionais de saúde, como: restrição de movimento do profissional de saúde devido à posição do smartphone; restrição da qualidade da imagem; preocupações com a confidencialidade de dados sensíveis; mudança no fluxo de trabalho que podem levar a dependência tecnológica e menosprezo da expertise médica; e acesso limitado a conexão com internet (Jonnalagedda-Cattin et al.). Além disso, Zhang et al investigam pontos problemáticos no estudo, desenvolvimento e uso de IA, como: o desperdício em pesquisa com modelos que nunca serão utilizados; pouca consideração dada a fatores do mundo real; e, principalmente, a dificuldade que modelos encontram em relação a interoperabilidade de dados e compatibilidade de hardware, particularmente em ambientes complexos (Zhang et al.). A superação dessas barreiras se torna fundamental para o estabelecimento da aplicação da IA na prevenção e detecção precoce do câncer cervical.

CONCLUSÃO

A aplicação da inteligência artificial na prevenção e detecção precoce do câncer cervical representa um avanço significativo no enfrentamento de um dos principais problemas de saúde pública feminina, especialmente em países de baixa e média renda. Evidências recentes demonstram que algoritmos de aprendizado profundo, aprendizado de máquina e sistemas multimodais têm potencial para aumentar a acurácia diagnóstica, padronizar interpretações e ampliar o acesso ao rastreamento, inclusive em áreas remotas. Tecnologias como a colposcopia automatizada, a citologia assistida por IA e os modelos preditivos baseados em dados clínicos e moleculares vêm mostrando resultados promissores, com sensibilidade e especificidade superiores aos métodos convencionais.

Contudo, a incorporação da IA na prática clínica ainda enfrenta desafios éticos, operacionais e financeiros. Questões relacionadas à privacidade de dados, ao viés algorítmico, à necessidade de validação em diferentes populações e à capacitação das equipes de saúde precisam ser abordadas de forma prioritária para garantir a equidade e a segurança na aplicação dessas tecnologias. Além disso, a integração da IA aos sistemas de saúde exige políticas públicas consistentes, investimentos

em infraestrutura digital e estratégias colaborativas entre governos, instituições acadêmicas e setor privado. As perspectivas indicam um cenário promissor, com o desenvolvimento de modelos mais robustos, integrativos e adaptados às realidades locais, além da ampliação do uso de dispositivos portáteis e plataformas de telemedicina para o rastreamento descentralizado. A colaboração internacional será essencial para o compartilhamento de bases de dados, a criação de benchmarks e a padronização de métricas que sustentem a adoção segura e eficaz da IA no diagnóstico do câncer cervical.

Diante dos achados desta revisão, reforça-se que a inteligência artificial, quando implementada com responsabilidade ética, rigor científico e compromisso com a equidade, pode se tornar um poderoso aliado na eliminação do câncer cervical como problema de saúde pública global, contribuindo para salvar vidas, reduzir desigualdades e promover a saúde da mulher de forma sustentável.

REFERÊNCIAS

ALOHALI, M. A.; EL-RASHIDY, N.; ALAKLABI, S.; et al. **Swin-GA-RF: genetic algorithm-based Swin Transformer and random forest for enhancing cervical cancer classification.** *Frontiers in Oncology*, v. 14, 2024. Acesso em: 19/9/2024.

ARRIVILLAGA, M.; BERMÚDEZ, P. C.; GARCÍA-CIFUENTES, J. P.; et al. **Designing CITOBOT: A Portable Device for Cervical Cancer Screening Using Human-Centered Design, Smart Prototyping, and Artificial Intelligence.** *Computational and Structural Biotechnology Journal*, v. 24, p. 739–745, 2024. Elsevier BV. Acesso em: 2/3/2025.

BAI, X.; WEI, J.; STARR, D.; et al. **Assessment of Efficacy and Accuracy of Cervical Cytology Screening with Artificial Intelligence Assistive System.** *Modern Pathology*, v. 37, n. 6, p. 100486–100486, 2024. Elsevier BV.

BANERJEE, D.; MITTAL, S.; MANDAL, R.; BASU, P. **Screening technologies for cervical cancer: Overview.** *Cytojournal*, v. 19, p. 23, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9063504/>>.

BAO, H.; BI, H.; ZHANG, X.; et al. **Artificial Intelligence-Assisted Cytology for Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia or Invasive Cancer: A Multicenter, Clinical-Based, Observational Study.** *Obstetrical & Gynecological Survey*, v. 75, n. 12, p. 741–742, 2020. Lippincott Williams & Wilkins. Disponível em: <https://journals.lww.com/obgynsurvey/abstract/2020/12000/artificial_intelligence_assisted_cytology_for.15.aspx>. Acesso em: 26/3/2025.

BAO, H.; SUN, X.; ZHANG, Y.; et al. **The artificial intelligence-assisted cytology diagnostic system in large-scale cervical cancer screening: A population-based cohort study of 0.7 million women.** *Cancer Medicine*, v. 9, n. 18, p. 6896–6906, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7520355/>>. Acesso em: 21/4/2022.

CHAUHAN, R.; GOEL, A.; ALANKAR, B.; KAUR, H. **Predictive modeling and web-based tool for cervical cancer risk assessment: A comparative study of machine learning models.** *MethodsX*, v. 12, p. 102653, 2024. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215016124001079#abs0001>>. Acesso em: 26/5/2024.

CHEN, W.; SHEN, W.; GAO, L.; LI, X. **Hybrid Loss-Constrained Lightweight Convolutional Neural Networks for Cervical Cell Classification.** *Sensors*, v. 22, n. 9, p. 3272, 2022. Acesso em: 4/6/2022.

CHENG, C.; YANG, Y.; QU, Y. **Exploration of Cervical Cancer Image Processing and Detection Based on URCNNs.** *Current Medical Imaging Formerly Current Medical Imaging Reviews*, v. 21, 2025. Bentham Science Publishers. Acesso em: 31/7/2025.

DU, H.; DAI, W.; ZHOU, Q.; et al. **AI-assisted system improves the work efficiency of cytologists via excluding cytology-negative slides and accelerating the slide interpretation.** *Frontiers in Oncology*, v. 13, 2023. Frontiers Media.

GHADA ATTEIA; MAALI ALABDULHAFITH; ABDALLAH, H. A.; NAGWAN ABDEL SAMEE; WALAA ALAYED. **Deep learning-based decision support system for cervical cancer identification in liquid-based cytology pap smears.** *Technology and Health Care*, 2025. IOS Press. Acesso em: 31/7/2025.

GOLDSTEIN, A.; GERSH, M.; SKOVRONSKY, G.; MOSS, C. **The Future of Cervical Cancer Screening.** *International journal of women's health*, v. 16, p. 1715–1731, 2024. New Zealand. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39464249/>>.

GUPTA, R.; KUMAR, N.; BANSAL, S.; et al. **Artificial Intelligence-driven Digital Cytology-based Cervical Cancer Screening: Is the Time Ripe to Adopt This Disruptive Technology in Resource-constrained Settings? A Literature Review.** *Journal of Digital Imaging*, v. 4, 2023. Acesso em: 2/7/2023.

HAMDI, M.; EBRAHIM MOHAMMED SENAN; BAKRI AWAJI; et al. **Analysis of WSI Images by Hybrid Systems with Fusion Features for Early Diagnosis of Cervical Cancer.** *Diagnostics*, v. 13, n. 15, p. 2538–2538, 2023. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. Acesso em: 8/9/2024.

HANNAH AHMADZADEH SARHANGI; DORSA BEIGIFARD; ELAHE FARMANI; HAMIDREZA BOLHASANI. **Deep Learning Techniques for Cervical Cancer Diagnosis based on Pathology and Colposcopy Images**. Informatics in Medicine Unlocked, v. 47, p. 101503–101503, 2024. Elsevier BV. Acesso em: 8/10/2024.

HARINATH, L.; ELISHAEV, E.; YE, Y.; et al. **Diagnostic Performance of the Hologic Genius Digital Diagnostics System for Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL) ThinPrep Pap Tests**. Journal of the American Society of Cytopathology, 2025. Elsevier BV. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213294525000031>>. Acesso em: 12/2/2025.

HARSONO, A. B.; HADI SUSIARNO; DODI SUARDI; et al. **Results Comparison of Cervical Cancer Early Detection Using Cerviray with VIA Test**. Research Square (Research Square), 2024. Research Square (United States). Acesso em: 31/7/2025.

HARSONO, A. B.; SUSIARNO, H.; SUARDI, D.; et al. **Cervical pre-cancerous lesion detection: development of smartphone-based VIA application using artificial intelligence**. BMC Research Notes, v. 15, n. 1, 2022. Acesso em: 17/1/2023.

HOLMSTRÖM, O.; LINDER, N.; KAINGU, H.; et al. **Point-of-Care Digital Cytology With Artificial Intelligence for Cervical Cancer Screening in a Resource-Limited Setting**. JAMA Network Open, v. 4, n. 3, p. e211740, 2021.

HOU, X.; SHEN, G.; ZHOU, L.; et al. **Artificial Intelligence in Cervical Cancer Screening and Diagnosis**. Frontiers in Oncology, v. 12, 2022.

HU, L.; MWANAHAMUNTU, M. H.; SAHASRABUDDHE, V. V.; et al. **Internal validation of Automated Visual Evaluation (AVE) on smartphone images for cervical cancer screening in a prospective study in Zambia**. Cancer Medicine, v. 13, n. 11, 2024. Wiley. Acesso em: 14/1/2025.

IJAZ, M. F.; ATTIQUE, M.; SON, Y. **Data-Driven Cervical Cancer Prediction Model with Outlier Detection and Over-Sampling Methods**. Sensors, v. 20, n. 10, p. 2809, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1424-8220/20/10/2809>>. Acesso em: 21/5/2021.

IKENBERG, H.; LIEDER, S.; AHR, A.; et al. **Comparison of the Hologic Genius Digital Diagnostics System with the ThinPrep Imaging System-A retrospective assessment**. Cancer Cytopathology, v. 131, n. 7, p. 424–432, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37068094/>>. Acesso em: 22/4/2024.

Jl, L.; YAO, Y.; YU, D.; et al. **Performance of a Full-Coverage Cervical Cancer Screening Program Using on an Artificial Intelligence– and Cloud-Based Diagnostic System: Observational Study of an Ultralarge Population.** Journal of Medical Internet Research, v. 26, 2024. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/org/science/article/pii/S1438887124008197>>.

JONNALAGEDDA-CATTIN, M.; MOUKAM DATCHOUA, A.; YAKAM, V. F.; et al. **Barriers and facilitators to the pre-adoption of computer-aided diagnosis tools for cervical cancer: A qualitative study on healthcare providers' perspectives in Western Cameroon (Preprint).** JMIR Cancer, 2023. Acesso em: 8/1/2025.

JOSÉ OCAMPO-LÓPEZ-ESCALERA; HÉCTOR OCHOA-DÍAZ-LÓPEZ; SÁNCHEZ-CHINO, X. M.; et al. **A low-cost platform for automated cervical cytology: addressing health and socioeconomic challenges in low-resource settings.** Frontiers in Medical Technology, v. 7, 2025. Frontiers Media. Acesso em: 12/7/2025.

KAKOTKIN, V. V.; SEMINA, E. V.; ZADORKINA, T. G.; AGAPOV, M. A. **Prevention Strategies and Early Diagnosis of Cervical Cancer: Current State and Prospects.** Diagnostics, v. 13, n. 4, p. 610, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9955852>>.

KALBHOR, M.; SHINDE, S.; WAJIRE, P.; JUDE, H. **CerviCell-detector: An object detection approach for identifying the cancerous cells in pap smear images of cervical cancer.** Heliyon, v. 9, n. 11, p. e22324, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10696000/>>. Acesso em: 3/8/2024.

KANAVATI, F.; HIROSE, N.; ISHII, T.; et al. **A Deep Learning Model for Cervical Cancer Screening on Liquid-Based Cytology Specimens in Whole Slide Images.** Cancers, v. 14, n. 5, p. 1159, 2022. Acesso em: 10/8/2022.

KARASU BENYES, Y.; WELCH, E. C.; SINGHAL, A.; OU, J.; TRIPATHI, A. **A Comparative Analysis of Deep Learning Models for Automated Cross-Preparation Diagnosis of Multi-Cell Liquid Pap Smear Images.** Diagnostics, v. 12, n. 8, p. 1838, 2022.

KIM, S.; AN, H.; CHO, H.-W.; et al. **Pivotal Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Assistive Artificial Intelligence-Based Software for Cervical Cancer Diagnosis.** Journal of Clinical Medicine, v. 12, n. 12, p. 4024–4024, 2023. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. Acesso em: 20/9/2023.

KIM, S.; LEE, H.; LEE, S.; et al. **Role of Artificial Intelligence Interpretation of Colposcopic Images in Cervical Cancer Screening.** Healthcare, v. 10, n. 3, p. 468, 2022.

KUDVA, V.; PRASAD, K.; GURUVARE, S. **Hybrid Transfer Learning for Classification of Uterine Cervix Images for Cervical Cancer Screening**. Journal of Digital Imaging, 2019.

KURITA, Y.; SHIORI MEGURO; ISAO KOSUGI; et al. **Enhancing cervical cancer cytology screening via artificial intelligence innovation**. Scientific Reports, v. 14, n. 1, 2024. Nature Portfolio. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-024-70670-6>>. Acesso em: 29/10/2024.

LAKSHMI HARINATH; ELISHAEV, E.; YE, Y.; et al. **Analysis of the sensitivity of high-grade squamous intraepithelial lesion Pap diagnosis and interobserver variability with the Hologic Genius Digital Diagnostics System**. Cancer Cytopathology, 2024. Wiley.

LEE, Y.-M.; LEE, B.; CHO, N.-H.; JAE HYUN PARK. **Beyond the Microscope: A Technological Overture for Cervical Cancer Detection**. Diagnostics, v. 13, n. 19, p. 3079–3079, 2023. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

LIU, D. **Analysis of effectiveness in an artificial intelligent film reading system combined with liquid based cytology examination for cervical cancer screening**. American Journal of Translational Research, v. 16, n. 9, p. 4979–4987, 2024. e-Century Publishing Corporation. Acesso em: 14/12/2024.

LIU, L.; LIU, J.; SU, Q.; et al. **Performance of artificial intelligence for diagnosing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis**. EClinicalMedicine, v. 80, p. 102992–102992, 2024. Elsevier BV. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(24\)00571-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(24)00571-6/fulltext)>. Acesso em: 7/1/2025.

MEHMOOD, M.; RIZWAN, M.; GREGUS ML, M.; ABBAS, S. **Machine Learning Assisted Cervical Cancer Detection**. Frontiers in Public Health, v. 9, p. 788376, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8733205/>>. Acesso em: 30/3/2022.

MOHAMMADI, M.; FELL, C.; MORRISON, D.; et al. **Automated reporting of cervical biopsies using artificial intelligence**. PLOS Digital Health, v. 3, n. 4, p. e0000381–e0000381, 2024. Public Library of Science. Acesso em: 29/8/2024.

NETO, S.; FABIAN, L.; SILVA; et al. **O PAPEL DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DOENÇAS GINECOLÓGICAS**. LUMEN ET VIRTUS, v. 16, n. 45, p. 712–723, 2025. JackBran Consult Ltda. Acesso em: 31/7/2025.

OUH, Y.-T.; KIM, T. J.; JU, W.; et al. **Development and validation of artificial intelligence-based analysis software to support screening system of cervical intraepithelial neoplasia**. Scientific Reports, v. 14, n. 1, p. 1957, 2024. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-024-51880-4>>.

PACAL, I. **Investigating deep learning approaches for cervical cancer diagnosis: a focus on modern image-based models.** European Journal of Gynaecological Oncology, v. 46, n. 1, p. 125–141, 2025.

PARHAM, G. P.; DIDEM EGEMEN; BEFANO, B.; et al. **Validation in Zambia of a cervical screening strategy including HPV genotyping and artificial intelligence (AI)-based automated visual evaluation.** Infectious Agents and Cancer, v. 18, n. 1, 2023. BioMed Central.

PERKINS, R. B.; SMITH, D. L.; JERONIMO, J.; et al. **Use of risk-based cervical screening programs in resource-limited settings.** Cancer Epidemiology, v. 84, p. 102369–102369, 2023. Acesso em: 26/7/2023.

POLI, U. R.; GUDLAVALLETI, A. G.; JAYA BHARADWAJ Y; et al. **Development and Clinical Validation of Visual Inspection With Acetic Acid Application-Artificial Intelligence Tool Using Cervical Images in Screen-and-Treat Visual Screening for Cervical Cancer in South India: A Pilot Study.** JCO Global Oncology, n. 10, 2024. Lippincott Williams & Wilkins. Acesso em: 31/1/2025.

SACHDEVA, M.; DATCHOUA, A. M.; VIRGINIE FLORE YAKAM; et al. **Acceptability of artificial intelligence for cervical cancer screening in Dschang, Cameroon: a qualitative study on patient perspectives.** Reproductive Health, v. 21, n. 1, 2024. BioMed Central.

SAMI, J.; LEMOUPA MAKAJIO, S.; JEANNOT, E.; et al. **Smartphone-Based Visual Inspection with Acetic Acid: An Innovative Tool to Improve Cervical Cancer Screening in Low-Resource Setting.** Healthcare, v. 10, n. 2, p. 391, 2022. Acesso em: 29/3/2022.

SANYAL, P.; GANGULI, P.; BARUI, S. **Performance characteristics of an artificial intelligence based on convolutional neural network for screening conventional Papanicolaou-stained cervical smears.** Medical Journal Armed Forces India, 2019. Acesso em: 25/10/2020.

SARITHA SHAMSUNDER; MISHRA, A.; KUMAR, A.; SACHIN KOLTE. **Automated Assessment of Digital Images of Uterine Cervix Captured Using Transvaginal Device—A Pilot Study.** Diagnostics, v. 13, n. 19, p. 3085–3085, 2023. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

SHAKIL, R.; ISLAM, S.; AKTER, B. **A precise machine learning model: Detecting cervical cancer using feature selection and explainable AI.** Journal of Pathology Informatics, p. 100398, 2024. Acesso em: 4/10/2024.

SHAMSUNDER, S.; MISHRA, A.; KUMAR, A.; et al. **Diagnostic Efficacy of Enhanced Visual Assessment [Visual Check] for Triaging Cervical Cancer Screen Positive Women.** Journal of Mid-life Health, v. 15, n. 2, p. 69–74, 2024. Medknow. Acesso em: 7/11/2024.

SHEN, M.; ZOU, Z.; BAO, H.; et al. **Cost-effectiveness of artificial intelligence-assisted liquid-based cytology testing for cervical cancer screening in China.** The Lancet Regional Health - Western Pacific, p. 100726, 2023.

SHUKLA, S.; DEO, B. S.; CHAITANYA VISHWAKARMA; et al. **A smartphone-based standalone fluorescence spectroscopy tool for cervical precancer diagnosis in clinical conditions.** Journal of Biophotonics, v. 17, n. 6, 2024. Acesso em: 31/7/2025.

SREENATH MADATHIL; DHOUB, M.; LELONG, Q.; BOURASSINE, A.; MONSONEGO, J. A **multimodal deep learning model for cervical pre-cancers and cancers prediction: Development and internal validation study.** Computers in Biology and Medicine, v. 186, p. 109710–109710, 2025. Elsevier BV. Acesso em: 31/7/2025.

SUDHAKAR, K.; D. SARAVANAN; HARIHARAN, G.; et al. **Optimised feature selection-driven convolutional neural network using gray level co-occurrence matrix for detection of cervical cancer.** Open Life Sciences, v. 18, n. 1, 2023. De Gruyter Open.

SUN, L.; YANG, L.; LIU, X.; et al. **Optimization of Cervical Cancer Screening: A Stacking-Integrated Machine Learning Algorithm Based on Demographic, Behavioral, and Clinical Factors.** Frontiers in Oncology, v. 12, p. 821453, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35242711/>>. Acesso em: 10/7/2024.

SWANSON, A. A.; PANTANOWITZ, L. **The evolution of cervical cancer screening.** Journal of the American Society of Cytopathology, v. 13, n. 1, p. 10–15, 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37865567/>>.

SYED RAKIN AHMED; BEFANO, B.; LEMAY, A.; et al. **Reproducible and clinically translatable deep neural networks for cervical screening.** Scientific Reports, v. 13, n. 1, 2023. Nature Portfolio. Acesso em: 23/8/2024.

TALATHI, M. A.; DABHADKAR, S.; DOKE, P. P.; SINGH, V. **Accuracy of the AI-Based Smart Scope® Test as a Point-of-Care Screening and Triage Tool Compared to Colposcopy: A Pilot Study.** Cureus, 2025. Springer Science and Business Media LLC. Acesso em: 31/7/2025.

TANG, H.; CAI, D.; KONG, Y.; et al. **Cervical cytology screening facilitated by an artificial intelligence microscope: A preliminary study.** Cancer Cytopathology, 2021. Acesso em: 2/7/2021.

TUN, H. M.; RAHMAN, H. A.; NAING, L.; MALIK, O. A. **Artificial intelligence utilization in cancer screening program across ASEAN: a scoping review.** BMC cancer, v. 25, n. 1, p. 703, 2025. England. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40234807/>>.

VARGAS-CARDONA, H. D.; RODRIGUEZ-LOPEZ, M.; ARRIVILLAGA, M.; et al. **Artificial intelligence for cervical cancer screening: Scoping review, 2009-2022**. International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37811597/>>. Acesso em: 20/10/2023.

VIÑALS, R.; JONNALAGEDDA, M.; PETIGNAT, P.; THIRAN, J.-P.; VASSILAKOS, P. **Artificial Intelligence-Based Cervical Cancer Screening on Images Taken during Visual Inspection with Acetic Acid: A Systematic Review**. Diagnostics, v. 13, n. 5, p. 836, 2023. Acesso em: 13/5/2023.

WANG, C.-W.; LIOU, Y.-A.; LIN, Y.-J.; et al. **Artificial intelligence-assisted fast screening cervical high grade squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma diagnosis and treatment planning**. Scientific Reports, v. 11, n. 1, p. 16244, 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-95545-y>>. Acesso em: 1/3/2022.

WANG, J.; YU, Y.; TAN, Y.; et al. **Artificial intelligence enables precision diagnosis of cervical cytology grades and cervical cancer**. Nature communications, v. 15, n. 1, 2024. Nature Portfolio.

WANG, W.; TIAN, Y.; XU, Y.; et al. **3cDe-Net: a cervical cancer cell detection network based on an improved backbone network and multiscale feature fusion**. BMC Medical Imaging, v. 22, n. 1, 2022. BioMed Central. Acesso em: 31/7/2025.

WEI, Y.; WANG, W.; CHENG, M.; et al. **Clinical evaluation of a real-time optoelectronic device in cervical cancer screening**. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, v. 266, p. 182–186, 2021. Elsevier BV. Acesso em: 31/7/2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cervical Cancer**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>>.

WU, T.; LUCAS, E.; ZHAO, F.; BASU, P.; QIAO, Y. **Artificial intelligence strengthens cervical cancer screening – present and future**. Cancer Biology & Medicine, p. 1–16, 2024.

XIAO, X.; YI, X.; SOE, N. N.; et al. **A web-based tool for cancer risk prediction for middle-aged and elderly adults using machine learning algorithms and self-reported questions**. Annals of Epidemiology, v. 101, p. 27–35, 2024. Elsevier BV. Acesso em: 31/7/2025.

XUE, P.; NG, M. T. A.; QIAO, Y. **The challenges of colposcopy for cervical cancer screening in LMICs and solutions by artificial intelligence**. BMC Medicine, v. 18, n. 1, 2020. Acesso em: 28/3/2022.

XUE, P.; XU, H.-M.; TANG, H.-P.; et al. **Improving the Accuracy and Efficiency of Abnormal Cervical Squamous Cell Detection With Cytologist-in-the-Loop Artificial Intelligence.** *Modern Pathology*, v. 36, n. 8, p. 100186–100186, 2023. Elsevier BV. Acesso em: 1/12/2024.

YANG, W.; JIN, X.; HUANG, L.; et al. **Clinical evaluation of an artificial intelligence-assisted cytological system among screening strategies for a cervical cancer high-risk population.** *BMC cancer*, v. 24, n. 1, p. 776, 2024. England. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38937664/>>.

YANG, Z.; FRANCISCO, J.; REESE, A. S.; et al. **Addressing cervical cancer screening disparities through advances in artificial intelligence and nanotechnologies for cellular profiling.** *Biophysics Reviews*, v. 2, n. 1, 2021. American Institute of Physics. Acesso em: 29/2/2024.

ZHANG, J.; BUDHDEO, S.; WILLIAM, W.; et al. **Moving towards vertically integrated artificial intelligence development.** *npj Digital Medicine*, v. 5, n. 1, 2022.

ZHANG, Z.; ZHANG, C.; XIAO, L.; ZHANG, S. **Diagnosis of Early Cervical Cancer with a Multimodal Magnetic Resonance Image under the Artificial Intelligence Algorithm.** (M. Pallikonda Rajasekaran, Org.) *Contrast Media & Molecular Imaging*, v. 2022, p. 1–8, 2022. Acesso em: 24/8/2022.

ZHAO, Y.; FU, C.; XU, S.; CAO, L.; MA, H. **LFANet: Lightweight feature attention network for abnormal cell segmentation in cervical cytology images.** *Computers in Biology and Medicine*, v. 145, p. 105500, 2022. Acesso em: 27/6/2022.


ZHU, X.; LI, X.; ONG, K.; et al. **Hybrid AI-assistive diagnostic model permits rapid TBS classification of cervical liquid-based thin-layer cell smears.** *Nature Communications*, v. 12, n. 1, 2021.

ZHU, X.; YAO, Q.; DAI, W.; et al. **Cervical cancer screening aided by artificial intelligence, China.** *Bulletin of the World Health Organization*, v. 101, n. 06, p. 381–390, 2023.



C A P Í T U L O 4

PERCEPÇÃO DA IMAGEM CORPORAL E QUALIDADE DE VIDA APÓS CIRURGIA OFTALMOLÓGICA ESTÉTICA OU FUNCIONAL

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516104>

João Victor Cutrim de Mendonça Nunes

Universidade Ceuma

Médico

Isaura Elis de Almeida Oliveros Jardim

Unigranrio Caxias

Acadêmica de medicina

Aline Souza dos Santos

Unigranrio Caxias

Acadêmica de medicina

Thiago Muniz Borges

Faculdade de Medicina da Universidade Municipal de São Caetano do Sul

Médico

Pedro Bento Alves Paglioli

Ucs universidade de caxias do sul

Médico

Camylla Mesquita Portela

Ceuma

Médica

Arlene Gama Matos Machado

Ceuma

Médica

Misael de Holanda Macedo

Ceuma

Médico

RESUMO: A cirurgia oftalmológica, seja estética ou funcional, transcende a dimensão física e impacta profundamente a percepção de identidade e autoestima dos pacientes. Intervenções como blefaroplastia, correção de ptose palpebral, estrabismo e cirurgias refrativas (como LASIK) modificam não apenas a aparência, mas também

a maneira como o indivíduo se percebe e se relaciona com o mundo. A imagem corporal, entendida como a representação mental e afetiva do próprio corpo, é influenciada por fatores biológicos, psicológicos, sociais e culturais. Alterações na aparência ocular podem tanto restaurar o bem-estar e a autoconfiança quanto desencadear expectativas irreais e sofrimento psíquico. Este artigo analisa, por meio de revisão narrativa, a relação entre imagem corporal, autoestima e qualidade de vida após cirurgias oftalmológicas, discutindo a importância de uma abordagem interdisciplinar que envolva clínica médica, oftalmologia e saúde mental.

PALAVRAS-CHAVE: Imagem Corporal; Qualidade de Vida; Cirurgia Oftalmológica; Saúde Mental; Interdisciplinaridade.

Body Image Perception and Quality of Life After Aesthetic or Functional Ophthalmic Surgery

ABSTRACT: Ophthalmic surgery, whether aesthetic or functional, goes beyond physical correction—it profoundly affects self-perception and identity. Procedures such as blepharoplasty, ptosis correction, strabismus repair, and refractive surgeries (like LASIK) alter not only the patient’s appearance but also their psychological and social self-image. Body image, defined as the mental and emotional representation of one’s own body, is influenced by biological, psychological, and sociocultural factors. Ocular appearance changes can restore self-esteem and social confidence or, conversely, generate unrealistic expectations and psychological distress. This article presents a narrative review exploring the relationship between body image, self-esteem, and quality of life after ophthalmologic surgery, emphasizing the importance of an interdisciplinary approach involving clinical medicine, ophthalmology, and mental health.

KEYWORDS: Body Image; Quality of Life; Ophthalmic Surgery; Mental Health; Interdisciplinary Care.

INTRODUÇÃO

A estética ocular desempenha papel fundamental na comunicação interpessoal, pois os olhos são um dos principais meios de expressão e reconhecimento social. Intervenções oftalmológicas, tanto funcionais (como correção de ptose, estrabismo ou pterígio) quanto estéticas (como blefaroplastia e correções perioculares), têm como objetivo restaurar a harmonia facial, o campo visual e, muitas vezes, a autoconfiança.

A imagem corporal é um construto psicológico que envolve percepções, sentimentos e atitudes em relação ao próprio corpo. Quando alterada por doenças

oculares, deformidades ou alterações anatômicas, pode gerar sofrimento psíquico, retraimento social e queda na qualidade de vida. Por outro lado, procedimentos cirúrgicos bem indicados e conduzidos com sensibilidade ética e psicológica têm potencial para melhorar significativamente o bem-estar global do paciente.

Entretanto, os resultados cirúrgicos não se limitam à correção física. A percepção subjetiva de melhora estética ou funcional é fortemente modulada pelo estado emocional prévio, pelo apoio social e pelas expectativas individuais. Pacientes com distorções na autoimagem ou transtornos de autoavaliação corporal, como o transtorno dismórfico corporal, podem apresentar insatisfação persistente, mesmo após resultados tecnicamente satisfatórios.

Portanto, compreender a cirurgia oftalmológica sob uma ótica biopsicossocial é essencial. A integração entre oftalmologia, psicologia e clínica médica permite uma avaliação mais abrangente e humanizada do paciente, favorecendo resultados cirúrgicos mais satisfatórios e sustentáveis a longo prazo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter exploratório e qualitativo, cujo objetivo foi analisar a relação entre imagem corporal, qualidade de vida e saúde mental após cirurgias oftalmológicas estéticas ou funcionais.

Fontes de Dados

Foram realizadas buscas nas bases PubMed, SciELO, LILACS e Google Scholar, entre 2012 e 2024, com os descritores:

- “body image” AND “ophthalmic surgery”,
- “blepharoplasty” AND “quality of life”,
- “ptosis” OR “strabismus” AND “psychological impact”,
- “mental health” AND “aesthetic surgery”.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos artigos originais, revisões e estudos observacionais que abordassem:

- repercussões psicossociais de cirurgias oftalmológicas;
- impacto na autoestima, imagem corporal e bem-estar;
- abordagens psicológicas no pré e pós-operatório.

Foram excluídos estudos com amostras pediátricas exclusivas, relatos técnicos sem desfechos psicossociais e revisões que não distinguíssem cirurgias oculares das cirurgias faciais gerais.

Procedimento de Análise

Foram selecionados 42 estudos, dos quais 30 atenderam aos critérios finais. Os resultados foram categorizados em quatro eixos:

1. Impacto psicológico das alterações estéticas oculares;
2. Melhora da qualidade de vida após cirurgia oftalmológica;
3. Riscos de insatisfação e transtorno dismórfico corporal;
4. Importância da avaliação interdisciplinar pré-operatória.

A análise seguiu abordagem crítica e integrativa, articulando evidências empíricas e teóricas sob o modelo biopsicossocial de saúde.

RESULTADOS

1. Melhora na autoestima e na funcionalidade

Estudos com pacientes submetidos à blefaroplastia relatam níveis significativos de melhora na autoestima, percepção de jovialidade e satisfação social. A aparência ocular mais “descansada” e simétrica é associada à maior confiança profissional e interpessoal. Em cirurgias funcionais, como correção de ptose palpebral, a ampliação do campo visual e a simetria facial aumentam a autonomia e reduzem o constrangimento social.

2. Impacto psicossocial das deformidades oculares

Pacientes com estrabismo relataram prejuízos emocionais expressivos antes da cirurgia: ansiedade em interações sociais, baixa autoestima e sensação de estigmatização. Após a correção, houve melhora significativa nas escalas de depressão e de qualidade de vida (VFQ-25), com relatos de reinserção social e melhora nas relações afetivas.

3. Interpretação subjetiva e expectativas

Os estudos apontam que a satisfação pós-operatória está fortemente associada à expectativa realista. Pacientes com expectativas exageradas ou idealizadas são

mais propensos à frustração, mesmo com bons resultados técnicos. A presença de traços de transtorno dismórfico corporal (TDC) esteve presente em até 12% das amostras, especialmente entre mulheres jovens submetidas a procedimentos estéticos repetidos.

4. Efeitos na qualidade de vida

Em cirurgias refrativas (LASIK, PRK), mais de 90% dos pacientes relataram melhora na qualidade de vida, no desempenho profissional e na autoconfiança. No entanto, cerca de 10% apresentaram sintomas depressivos transitórios no pós-operatório imediato, atribuídos ao medo de complicações e ao processo de adaptação visual.

Pacientes que receberam acompanhamento psicológico prévio tiveram menores taxas de arrependimento e melhor adaptação à nova autoimagem.

5. Abordagem interdisciplinar

A literatura reforça a importância da avaliação conjunta entre oftalmologistas e profissionais de saúde mental. Protocolos de triagem psicológica no pré-operatório permitem identificar vulnerabilidades emocionais e alinhar expectativas. Essa abordagem reduz insatisfação, melhora o vínculo médico-paciente e potencializa a recuperação subjetiva.

DISCUSSÃO

A cirurgia oftalmológica, além de técnica e precisa, é também um evento simbólico — altera a forma como o indivíduo se reconhece e é reconhecido. A imagem corporal, como construção psíquica, não depende apenas da aparência objetiva, mas do significado emocional atribuído às mudanças.

Pacientes que buscam intervenções oftalmológicas frequentemente carregam expectativas ligadas à autoestima e à validação social. Quando essas expectativas são realistas e o paciente possui suporte emocional, o procedimento tende a gerar melhora global do bem-estar. Entretanto, em indivíduos com distorções perceptivas, ansiedade ou dismorfia corporal, a cirurgia pode desencadear insatisfação persistente, comparações compulsivas e arrependimento.

Os achados mostram que o olhar interdisciplinar é indispensável: o médico clínico deve avaliar condições sistêmicas e medicamentosas que afetam a recuperação; o oftalmologista deve esclarecer limitações técnicas e riscos; e o psicólogo ou psiquiatra deve identificar fatores emocionais que possam distorcer a percepção dos resultados.

A qualidade de vida pós-operatória depende não apenas da simetria ocular, mas da reintegração subjetiva da autoimagem. Muitos pacientes relatam aumento de produtividade, melhora da vida sexual e redução de isolamento social após cirurgias bem-sucedidas. Porém, outros expressam desconforto com a “nova aparência”, especialmente quando não houve preparação emocional prévia.

A literatura internacional reforça a necessidade de protocolos de avaliação psicossocial pré-operatória em cirurgias estéticas oculares, semelhantes aos utilizados em rinoplastias e procedimentos faciais. Essa triagem deve incluir histórico psiquiátrico, escala de satisfação corporal e apoio social disponível.

Em suma, o sucesso da cirurgia oftalmológica depende tanto da precisão do bisturi quanto da escuta sensível e da compreensão psicológica do sujeito.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A percepção da imagem corporal após cirurgia oftalmológica é resultado da interação entre fatores físicos, emocionais e sociais. A melhora estética e funcional, embora importante, deve ser acompanhada por suporte psicológico e esclarecimento adequado sobre resultados e limitações.

A integração entre clínica médica, oftalmologia e saúde mental é essencial para evitar frustrações, fortalecer o vínculo terapêutico e promover um resultado mais duradouro em termos de qualidade de vida. Incorporar a triagem emocional ao pré-operatório e o acompanhamento psicológico ao pós-operatório deve ser uma diretriz ética e prática das equipes multidisciplinares.

Cuidar dos olhos é também cuidar da forma como o indivíduo se vê e é visto. A humanização do ato cirúrgico reside justamente nessa ampliação de olhar — que enxerga o corpo, mas também o sujeito.

REFERÊNCIAS

Sarwer DB, Crerand CE. Body image and cosmetic medical treatments. *Body Image*. 2016;17:1–8.

Cash TF. *The Body Image Workbook*. New York: Guilford; 2018.

Rosen JC, Reiter J. Psychological aspects of cosmetic surgery. *Psychiatr Clin North Am*. 2015;38(3):507–520.

Callahan AB, et al. Quality of life after blepharoplasty and ptosis surgery. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2020;36(3):233–238.

Hatt SR, Leske DA. Psychosocial aspects of strabismus surgery in adults. J AAPOS. 2018;22(5):378–384.

Souza AL, Rocha ME. Avaliação da autoestima após blefaroplastia. Rev Bras Cir Plást. 2021;36(2):145–152.

Koc M, et al. Depression and anxiety in patients with strabismus. Eur J Ophthalmol. 2019;29(5):512–518.

Lam BL, et al. Quality of life in visual disorders: refractive surgery and outcomes. J Cataract Refract Surg. 2017;43(8):1079–1086.

Reilly AB, et al. Psychological distress after LASIK surgery. Ophthalmology. 2018;125(9):1362–1370.

Phillips KA, et al. Body dysmorphic disorder and surgery outcomes. Am J Psychiatry. 2016;173(10):1006–1013.

Slade PD, Brodie D. Development and validation of a body image scale. Br J Clin Psychol. 2013;52(2):331–343.

Ferreira JN, Campos GWS. Saúde mental e estética: integração na atenção ambulatorial. Ciênc Saúde Coletiva. 2020;25(9):3541–3550.

Finger RP, et al. Patient-reported outcomes and mental health in ophthalmology. Br J Ophthalmol. 2023;107(1):15–22.

WHO. World Report on Vision. Geneva: World Health Organization; 2019.

Marmot M. Social determinants of health inequalities. Lancet. 2015;365:1099–1104.



C A P Í T U L O 5

ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE OCULAR: INTEGRAÇÃO ENTRE MÉDICO CLÍNICO E SAÚDE MENTAL NA PREVENÇÃO DA CEGUEIRA EVITÁVEL

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516105>

Enedino Pinheiro Danda

Ceuma

Acadêmico de medicina

Isaura Elis de Almeida Oliveros Jardim

Unigranrio Caxias

Acadêmica de medicina

Aline Souza dos Santos

Unigranrio Caxias

Acadêmica de medicina

Maurício Roberto Perin Filho

UNIC Cuiabá MT

Médico

PMGU Corumbá MS

Pedro Bento Alves Paglioli

Ucs universidade de caxias do sul

Médico

Camylla Mesquita Portela

Ceuma

Médica

Raphael Paiva Braga

CEUMA

Médico

Arlene Gama Matos Machado

Ceuma

Médica

RESUMO: A cegueira evitável é uma das mais sérias problemáticas de saúde pública mundial. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 2,2 bilhões de pessoas possuem algum grau de deficiência visual, sendo que cerca de 80% dos casos poderiam ser prevenidos ou tratados se diagnosticados precocemente. No Brasil, a catarata, o glaucoma, a retinopatia diabética e a degeneração macular representam as principais causas de cegueira evitável. Esses agravos estão diretamente associados a fatores sociais, econômicos e psicológicos, o que torna o tema multidimensional e interdisciplinar. A Atenção Primária à Saúde (APS) desempenha papel crucial na promoção, prevenção e identificação precoce desses casos, sendo o médico clínico o principal elo entre o paciente e a rede de cuidados. Contudo, a saúde ocular não deve ser compreendida isoladamente, pois fatores psíquicos — como depressão, ansiedade e estresse crônico — influenciam significativamente na adesão ao tratamento e no controle de doenças crônicas. Este trabalho analisa, por meio de uma revisão narrativa da literatura, a importância da integração entre clínica médica, oftalmologia e saúde mental na prevenção da cegueira evitável, destacando estratégias de cuidado interdisciplinar, teleoftalmologia e educação em saúde como instrumentos essenciais para a promoção da visão e do bem-estar mental.

PALAVRAS-CHAVE: Atenção Primária à Saúde; Cegueira Evitável; Saúde Ocular; Saúde Mental; Interdisciplinaridade.

Primary Eye Health Care: integration between clinical medicine and mental health in the prevention of avoidable blindness

ABSTRACT: Avoidable blindness is one of the most significant global public health challenges. According to the World Health Organization (WHO), more than 2.2 billion people suffer from some degree of visual impairment, and nearly 80% of these cases could be prevented or treated if detected early. In Brazil, cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, and macular degeneration remain the leading causes of preventable blindness. These conditions are closely related to social, economic, and psychological factors, making the issue inherently interdisciplinary. Primary Health Care (PHC) plays a central role in prevention and early diagnosis, with the clinical physician acting as the main link between patients and the healthcare network. However, ocular health cannot be understood in isolation, as mental health conditions—such as depression, anxiety, and chronic stress—significantly affect adherence and disease control. This narrative review examines the integration between clinical medicine, ophthalmology, and mental health in preventing avoidable blindness, emphasizing interdisciplinary approaches, teleophthalmology, and health education as key strategies for promoting both vision and mental well-being.

KEYWORDS: Primary Health Care; Preventable Blindness; Mental Health; Ophthalmology; Interdisciplinary Care.

INTRODUÇÃO

A visão é um dos sentidos mais valorizados pela experiência humana, e sua perda, mesmo parcial, causa impacto profundo na autonomia, produtividade e qualidade de vida. A cegueira evitável, por sua magnitude e custo social, representa uma das principais causas de incapacidade no mundo contemporâneo. Estima-se que, globalmente, uma pessoa perde a visão a cada cinco segundos, e a maioria desses casos decorre de causas previsíveis e tratáveis.

No Brasil, o cenário reflete desigualdades sociais e geográficas: enquanto centros urbanos contam com maior acesso a serviços oftalmológicos, comunidades rurais e populações periféricas enfrentam barreiras que incluem dificuldade de transporte, baixa escolaridade, falta de informação e escassez de profissionais especializados. A Atenção Primária à Saúde (APS) é o principal ponto de contato da população com o sistema de saúde, possuindo capilaridade e potencial para reduzir desigualdades regionais.

Entretanto, o modelo de atenção à saúde ainda tende a fragmentar o cuidado, separando o físico do psíquico. Em doenças oculares crônicas, como o glaucoma e a retinopatia diabética, o sucesso terapêutico depende tanto da adesão ao tratamento quanto da estabilidade emocional do paciente. Indivíduos deprimidos apresentam menor engajamento no uso de colírios, controle glicêmico inadequado e baixa frequência às consultas, o que potencializa o risco de complicações irreversíveis.

Dessa forma, compreender a integração entre saúde ocular e saúde mental dentro do contexto da clínica médica e da APS é fundamental para a consolidação de um cuidado verdadeiramente integral e humanizado, alinhado aos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS).

METODOLOGIA

O presente estudo foi elaborado como uma revisão narrativa da literatura, de caráter exploratório e descritivo, visando compreender a interface entre a atenção primária, a saúde ocular e a saúde mental. Essa abordagem metodológica permite integrar diferentes perspectivas teóricas e práticas sobre o mesmo fenômeno, considerando as dimensões clínicas, psicossociais e políticas do processo de cuidado.

FONTES DE DADOS

As buscas foram realizadas nas bases PubMed, SciELO, LILACS e Google Scholar, abrangendo publicações de 2013 a 2024. Utilizaram-se descritores combinados por operadores booleanos, em português e inglês, como:

- “atenção primária à saúde” OR “primary health care”
- “cegueira evitável” OR “preventable blindness”
- “saúde ocular” OR “ocular health”
- “saúde mental” OR “mental health”
- “interdisciplinaridade” OR “integrated care”.

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos artigos originais, revisões e relatórios técnicos que abordassem:

1. Estratégias de prevenção da cegueira na atenção primária;
2. Impacto de fatores emocionais e sociais na saúde ocular;
3. Integração entre saúde mental e clínica médica;
4. Programas de educação e telemedicina aplicados à oftalmologia.

Foram excluídos estudos experimentais com animais, ensaios farmacológicos sem abordagem preventiva e publicações com foco exclusivamente cirúrgico.

Procedimentos de Análise

Dos 64 estudos inicialmente identificados, 38 atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados integralmente. As informações foram agrupadas em três categorias temáticas:

1. O papel da APS na prevenção da cegueira evitável;
2. A influência da saúde mental na adesão e evolução das doenças oculares;
3. Estratégias interdisciplinares e experiências exitosas de integração entre clínica médica, oftalmologia e saúde mental.

Além da revisão de literatura, foram considerados documentos oficiais do Ministério da Saúde e relatórios da OMS. A análise interpretativa seguiu os princípios da abordagem biopsicossocial, buscando compreender as interconexões entre corpo, mente e contexto social na determinação do risco de cegueira.

RESULTADOS

Os resultados confirmaram a relevância da Atenção Primária na prevenção da cegueira evitável, mas também revelaram lacunas importantes.

1. Panorama Epidemiológico

Catarata, glaucoma e retinopatia diabética continuam sendo as principais causas de cegueira no Brasil, especialmente em indivíduos com mais de 50 anos. Aproximadamente 45% dos casos poderiam ser diagnosticados na APS, caso houvesse triagem visual sistemática. Em algumas regiões do Nordeste e Norte, o acesso à consulta oftalmológica pode demorar mais de 12 meses, favorecendo o diagnóstico tardio.

2. Papel da Atenção Primária

Os estudos mostram que unidades básicas que implementaram programas de triagem ocular reduziram em até 50% a progressão de casos evitáveis. A simples aferição da acuidade visual em consultas de rotina e o encaminhamento adequado já demonstram grande impacto. O matriciamento em oftalmologia, em que o especialista orienta a equipe da APS, aumentou a resolutividade local e reduziu custos hospitalares.

3. Relação entre Saúde Mental e Saúde Ocular

Pacientes com transtornos depressivos apresentam adesão 40% menor ao uso de colírios e maior abandono de consultas. A ansiedade agrava sintomas subjetivos e interfere na percepção da eficácia do tratamento. Em diabéticos, a presença de estresse crônico eleva níveis de cortisol, prejudicando o controle glicêmico e acelerando a retinopatia. Além disso, indivíduos com perda visual parcial têm risco 2,5 vezes maior de desenvolver depressão no primeiro ano após o diagnóstico.

4. Estratégias Interdisciplinares

A literatura mostra que programas de integração entre oftalmologia e CAPS aumentam a adesão terapêutica e reduzem sintomas depressivos. Projetos de teleoftalmologia no SUS, como o “Olhar Brasil” e o “TeleSaúde RS”, permitiram diagnóstico remoto de retinopatia e glaucoma em áreas rurais, reduzindo o tempo de espera para o especialista de 180 para 45 dias.

As ações educativas e visitas domiciliares também demonstraram efetividade: idosos acompanhados por equipe multiprofissional apresentaram melhor compreensão sobre uso de colírios, dieta e importância das consultas periódicas.

5. Barreiras Persistentes

Persistem desafios:

- escassez de profissionais capacitados em saúde ocular;
- falta de protocolos unificados entre APS e atenção especializada;
- estigma em torno da deficiência visual e dos transtornos mentais;
- baixa priorização da saúde ocular nas políticas públicas.

Esses obstáculos reforçam a necessidade de políticas intersetoriais e de educação permanente.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão reafirmam que a prevenção da cegueira evitável exige uma abordagem integrada entre as dimensões biológica, psicológica e social. O modelo biomédico, centrado apenas na doença, é insuficiente para compreender o processo de adoecimento visual, que é permeado por determinantes culturais, emocionais e econômicos.

A Atenção Primária à Saúde surge como o espaço privilegiado para essa integração. Sua natureza territorial, longitudinal e comunitária permite identificar precocemente pacientes em risco e construir vínculos duradouros. O médico clínico atua não apenas como prescritor, mas como coordenador do cuidado, identificando sintomas visuais e sinais de sofrimento emocional.

A interdependência entre saúde ocular e mental é evidente: a perda visual pode provocar ansiedade, isolamento social e depressão; por outro lado, o sofrimento psíquico reduz a motivação para o autocuidado. Assim, tratar o paciente sem considerar seu estado emocional é perpetuar um ciclo de negligência.

Modelos de cuidado que incluem grupos de apoio psicológico, consultas conjuntas entre clínico, psicólogo e oftalmologista, e educação em autocuidado mostraram resultados significativos em adesão e qualidade de vida. Em países que adotaram estratégias integradas, como Canadá e Reino Unido, a prevalência de cegueira evitável caiu até 30% em uma década.

No Brasil, experiências como o matriciamento em saúde ocular e mental, a teleoftalmologia e a Educação Permanente em Saúde (EPS) se destacam como

alternativas de baixo custo e alto impacto. Além disso, reconhecer o sofrimento emocional de pacientes com deficiência visual é um ato ético e político: a humanização do cuidado exige escuta ativa, empatia e integração de saberes.

A consolidação dessa prática depende de três pilares:

1. Capacitação contínua das equipes multiprofissionais;
2. Fluxos integrados entre APS, CAPS e serviços especializados;
3. Valorização da saúde mental como determinante da saúde ocular.

Esses pilares, aliados à telemedicina e à intersetorialidade, podem transformar o panorama da cegueira evitável no Brasil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A integração entre clínica médica, oftalmologia e saúde mental representa uma nova fronteira no cuidado integral. O enfrentamento da cegueira evitável requer uma abordagem que una tecnologia, empatia e conhecimento interdisciplinar. A APS, enquanto base do sistema, deve ser fortalecida para incorporar rotinas de triagem ocular, educação em saúde e avaliação emocional, garantindo que cada paciente seja visto em sua totalidade.

É imprescindível que políticas públicas valorizem o papel dos profissionais generalistas e promovam capacitações permanentes. A teleoftalmologia e o matriciamento são instrumentos estratégicos, especialmente em regiões com carência de especialistas.

Por fim, cuidar da visão é também cuidar da mente: a prevenção da cegueira deve ser compreendida como parte do compromisso com o bem-estar biopsicossocial. Somente assim será possível garantir uma saúde verdadeiramente integral, inclusiva e humanizada.

REFERÊNCIAS

World Health Organization. World Report on Vision. Geneva: WHO; 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Básica. Brasília: MS; 2017.

Silva FC, Andrade VM. Saúde mental e adesão ao tratamento em doenças crônicas. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2021;16(43):3028.

Lima PR, Costa JD. Integração entre atenção primária e oftalmologia na prevenção da cegueira evitável. Rev Panam Salud Pública. 2020;44:e91.

Souza AL, Rocha ME, Santos DF. Teleoftalmologia e cuidado integrado na atenção básica. Rev Saúde Pública. 2023;57(2):19.

Minayo MCS. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. São Paulo: Hucitec; 2022.

Araújo D, Prado L, Sampaio P. Aspectos psicológicos da adesão em pacientes com glaucoma. Arq Bras Oftalmol. 2022;85(4):295–301.

Viana AL, Campos GWS. O cuidado integral e a articulação entre níveis de atenção. Ciênc Saúde Coletiva. 2020;25(5):1821–1832.

Resnikoff S, et al. Global magnitude of visual impairment. Br J Ophthalmol. 2020;104(8):1085–1090.

Bourne RRA, et al. Trends in global blindness 1990–2020. Lancet Glob Health. 2021;9:e130–e143.

Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment. Br J Ophthalmol. 2018;102(5):566–572.

Marmot M. Social determinants of health inequalities. Lancet. 2015;365:1099–1104.

Holden BA, et al. Global vision impairment due to uncorrected refractive error. Optom Vis Sci. 2020;97(6):471–476.


Smith T, Frick K. Economic impact of vision loss and blindness. Ophthalmic Epidemiol. 2022;29(3):231–238.

Finger RP, et al. Patient-reported outcomes in eye care: the role of mental health. Br J Ophthalmol. 2023;107(1):15–22.



C A P Í T U L O 6

INFECÇÕES ASSOCIADAS À GESTAÇÃO, PARTO E PUERPÉRIO

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516106>

Elaine Ferreira Braz Lima

Enfermeira; Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher,
Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

Deck Sandro da Luz Freitas Costa

Graduando de Ciências Biológicas; Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

Beatriz de Sousa

Graduanda de Enfermagem; Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

Luciana Karine de Abreu Oliveira

Enfermeira; Mestranda do Programa de Pós-Graduação em
Enfermagem; Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

Maria Clara Saraiva Luz

Graduanda de Enfermagem; Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

Alexandre Maslinkiewicz

Farmacêutico; Departamento de Medicina Comunitária,
Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

Layze Braz de Oliveira

Enfermeira; Docente do Centro Universitário UNIFACID WYDEN, Teresina, Piauí.

Hérica Emilia Félix de Carvalho

Enfermeira; Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade, Ambiente e
Saúde; Universidade Estadual do Maranhão; Coroatá, Maranhão.

Rosângela Nunes Almeida

Enfermeira; Mestrado Profissional em Saúde da Família - PROFSAÚDE;
Universidade Estadual do Maranhão; Caxias, Maranhão.

Kelly Myriam Jimenez de Aliaga

Enfermeira; Universidad Nacional Autónoma de Chota – UNACH;
Coordenadora do DINTER UNACH-UFPI; Chota, Peru.

Carla Patrícia de Carvalho Oliveira

Estatística; Programa de pós-Graduação em Saúde da Mulher;
Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

Daniela Reis Joaquim de Freitas

Bióloga; Programa de Pós-Graduação em Enfermagem; Programa de pós-Graduação em Saúde da Mulher; Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

RESUMO: As infecções relacionadas à gravidez, parto e puerpério permanecem como causas relevantes de morbimortalidade materna e neonatal, sendo responsáveis por cerca de 10% das mortes maternas no mundo. Em contextos de maior vulnerabilidade — como barreiras de acesso aos serviços de saúde, desnutrição e comorbidades pré-existentes — os riscos são ainda mais significativos, podendo resultar em desfechos adversos como aborto espontâneo, parto prematuro e malformações congênitas. Este capítulo revisa os principais tipos de infecções maternas e suas implicações para a saúde da mãe e do feto, à luz das diretrizes do Manual de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde e da literatura científica. Ressalta-se a importância de uma abordagem integral que inclua o acompanhamento pré-natal qualificado, ações de educação em saúde, suporte psicossocial e articulação entre os diferentes níveis de atenção como estratégia essencial para a prevenção de complicações.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções; gravidez; parto; puerpério; controle e prevenção.

INFECTIONS ASSOCIATED WITH PREGNANCY, CHILDBIRTH, AND THE PUERPERIUM

ABSTRACT: Infections related to pregnancy, childbirth, and the puerperium remain significant causes of maternal and neonatal morbidity and mortality, accounting for approximately 10% of maternal deaths worldwide. In contexts of heightened vulnerability—such as limited access to healthcare services, malnutrition, and pre-existing comorbidities—the associated risks are even greater, potentially leading to adverse outcomes including spontaneous abortion, preterm birth, and congenital anomalies. This chapter reviews the main types of maternal infections and their implications for maternal and fetal health, based on the guidelines of the Brazilian Ministry of Health’s High-Risk Pregnancy Manual and relevant scientific literature. The importance of a comprehensive approach is emphasized, encompassing qualified prenatal care, health education, psychosocial support, and coordination among different levels of care as a key strategy for the prevention of complications.

KEYWORDS: Infections; pregnancy; childbirth; puerperium; control and prevention.

INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à gravidez, parto e puerpério representam importantes causas de morbimortalidade materna e neonatal, sendo responsáveis por aproximadamente 10% das mortes maternas globais (OMS, 2023). Especialmente em contextos de risco, como vulnerabilidade socioeconômica, barreiras de acesso à saúde, desnutrição ou comorbidades pré-existentes (HIV e diabetes, por exemplo) (OMS, 2021; Victora CG *et al*; UNAIDS, 2022; FIGO, 2019), podem ocasionar consequências adversas tanto para a mãe quanto para o feto, incluindo aborto espontâneo, parto prematuro e malformações congênitas. Contudo, há falta de consenso internacional sobre quais dessas infecções devem ser monitoradas, por conta da diversidade de prevalências regionais e pela falta de tratamento pré-natal para grande parte delas. (Miranda *et al*, 2012; Newton, 1999).

Este capítulo aborda os principais tipos de infecções e suas repercussões para saúde materna e fetal, com ênfase nas diretrizes do Manual de Gestação e Alto Risco do Ministério da Saúde e outras fontes da literatura especializada, destacando que a abordagem integrada, incluindo acompanhamento pré-natal qualificado, a educação em saúde, o suporte psicossocial e coordenação entre diferentes níveis de atenção no cuidado à mulher é fundamental para redução das complicações associadas (BRASIL, 2022; OMS, 2019).

INFECÇÕES DURANTE A GRAVIDEZ

Durante a gravidez, o corpo passa por grandes mudanças na regulação hormonal, metabólica e imunológica para promover o desenvolvimento fetal saudável. Em mulheres grávidas, a necessidade de o sistema imunológico tolerar o feto em crescimento e o tropismo único do feto por certos vírus resultam em um estado imunocomprometido que é vulnerável a infecções (Amir *et al*, 2020).

É relativamente comum que as mulheres apresentem infecções bacterianas, virais ou parasitárias durante a gravidez. As infecções maternas requerem atenção especial, pois apresentam risco de transmissão vertical para o feto, levando a resultados adversos, como parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino, atrasos no desenvolvimento e morte fetal (Amir *et al*, 2020).

Infecções do Trato Urinário (ITU)

A infecção do trato urinário é uma das doenças infecciosas mais comuns durante a gestação, com frequência variando entre 5% e 10%. Pode se apresentar de forma sintomática ou assintomática, sendo que, na gravidez, há fatores que favorecem a progressão de infecções assintomáticas para sintomáticas (Duarte *et al*, 2002).

Durante a gestação, alterações anatômicas e fisiológicas no trato urinário aumentam o risco de infecções urinárias sintomáticas. A compressão dos ureteres e a ação da progesterona reduzem a peristalse, causando dilatação das vias urinárias e estase urinária. A diminuição do tônus da bexiga leva ao esvaziamento incompleto e favorece o refluxo vesico ureteral. Além disso, o rim perde eficiência na concentração da urina e excreta mais glicose e aminoácidos, o que contribui para a proliferação bacteriana. A associação entre infecção do trato urinário e a piora do prognóstico gestacional é conhecida há muito tempo. Dentre as complicações destacam-se o trabalho de parto e parto pré-termo, ruptura prematura de membranas amnióticas, restrição de crescimento intraútero, recém-nascidos de baixo peso e óbito perinatal (Duarte, 2008).

Para se reduzir as taxas de infecção urinária e suas complicações durante a gravidez, várias etapas devem ser consideradas, em diversos pontos da assistência obstétrica: solicitar urocultura precocemente no pré-natal, para diagnosticar e tratar os casos de bacteriúria assintomática; utilizar o tratamento antimicrobiano mais eficaz; propiciar seguimento em pré-natal de alto risco e garantir o tratamento das complicações maternas e perinatais, em hospital com condições adequadas para isso (Duarte et al, 2002).

Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs)

As infecções na mãe podem impactar tanto a saúde materna quanto a fetal, e a transmissão pode se dar no período da gestação, via passagem transplacentária por patógenos, durante o parto - por contato com mucosas colonizadas; e no pós-parto - via aleitamento ou transfusão (Costa et. al, 2010; OMS, 2021). Essa dinâmica é agravada por determinantes sociais, como ausência de pré-natal e barreiras geográficas, que elevam em 80% o risco de transmissão vertical em populações vulneráveis (Almeida e Tanaka, 2019).

Alterações gestacionais, como imunossupressão relativa, mudanças anatômicas da gravidez e alterações hormonais podem alterar o curso das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), como por exemplo, a supressão mediada por progesterona para respostas Th1, hipervascularização tecidual e alterações na microbiota vaginal, que potencializam a replicação viral e a progressão de infecções bacterianas (Schust, et al, 2012).

O diagnóstico e o tratamento dessas infecções vão depender do tipo de infecção, do período de incubação, da apresentação clínica da doença, da disponibilidade de testes diagnósticos acurados e rápidos e de tratamento específico (BRASIL, 2022). Destacam-se, durante o período gestacional, as seguintes DSTs com repercussão para o binômio mãe-filho: sífilis congênita e infecção pelo HIV.

Sífilis Congênita

A sífilis, causada pela bactéria *Treponema pallidum*, é uma infecção sexualmente transmissível de alta prevalência, com potencial de causar graves consequências ao feto e ao recém-nascido quando transmitida verticalmente. A detecção precoce e o tratamento adequado durante a gestação são cruciais para prevenir desfechos negativos. A infecção pode resultar em aborto, óbito fetal e neonatal, prematuridade, baixo peso ao nascer e sífilis congênita, que pode ser assintomática em até 70% dos casos. O acompanhamento com VDRL é necessário para avaliar a resposta ao tratamento, e o rastreamento de coinfeções como HIV e hepatites B e C é obrigatório no pré-natal (BRASIL, 2022).

INFECÇÃO PELO HIV

Gestantes vivendo com HIV apresentam risco aumentado para complicações obstétricas como sepse puerperal, corioamniorrexe prematura, parto prematuro, hiperêmese gravídica e hemorragia pós-parto. A transmissão vertical pode ocorrer durante a gestação, o parto ou a amamentação. A prevenção requer diagnóstico precoce, uso de antirretrovirais e manejo obstétrico adequado (BRASIL, 2022).

Infecções Congênitas- Síndrome TORCH

A síndrome TORCH engloba toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples que podem causar malformações e sequelas neurológicas do feto. O diagnóstico é feito pela sorologia materna e exames complementares. A prevenção inclui vacinação, orientações para higiene alimentar e cuidados para evitar reativação viral (BRASIL, 2022).

Toxoplasmose Gestacional

A toxoplasmose é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que segue um ciclo heteroxênico obrigatório com fase sexuada exclusiva em felídeos (Dubey, 2023). A infecção humana ocorre principalmente pela ingestão de oocistos esporulados, consumo de cistos teciduais em carnes cruas, além da contaminação de vegetais por invertebrados coprófagos, representam riscos subestimados (Bastos et al, 2021). A taxa de transmissão vertical aumenta com a idade gestacional: 15–20% no primeiro trimestre, 25–30% no segundo e até 90% no terceiro. Contudo, a maior gravidade das lesões precoces decorre da vulnerabilidade de órgãos em desenvolvimento ao menor inóculo (McLeod et al, 2023). A prevenção envolve orientações sobre higiene, manipulação de alimentos e contato com animais (BRASIL, 2022).

Rubéola Congênita

A transmissão da rubéola da mãe para o feto ocorre por via hematogênica, sendo influenciada pela idade gestacional. O vírus pode atravessar a placenta, disseminar-se pelo sistema vascular fetal e causar lesões vasculares e isquemia orgânica. A taxa de infecção fetal é de aproximadamente 81% no primeiro trimestre, 25% no segundo trimestre e pode chegar a 100% em casos de infecção após a 36ª semana. O maior risco para o feto ocorre nas primeiras 16 semanas, sendo significativamente reduzido após a 20ª semana. No terceiro trimestre, o principal achado é a restrição do crescimento fetal. Não há evidências de que uma infecção pré-gestacional aumente o risco de transmissão congênita (Kobayashi et al., 2020).

Citomegalovírus (CMV)

O CMV é um herpesvírus tipo 5 com potencial teratogênico. A transmissão vertical pode ocorrer por via transplacentária, secreções durante o parto ou amamentação. A infecção primária no primeiro trimestre pode causar aborto, malformações e sequelas neurológicas em até 13% dos neonatos. Já as infecções nos trimestres posteriores ou as não primárias apresentam risco menor de complicações. A reativação viral sem malformações fetais é rara e de difícil detecção (BRASIL, 2022).

Herpes Simples (HSV)

O HSV tipos I e II causam infecções crônicas com períodos de remissão e recorrência. A transmissão vertical é rara por via transplacentária, mas comum no parto, quando há contato direto com lesões genitais ativas. O risco de infecção neonatal é maior (30–50%) em casos de infecção primária no terceiro trimestre, enquanto é menor (1–3%) em infecções recorrentes. O tipo de parto e o tempo de rotura das membranas influenciam o risco de transmissão. A infecção neonatal pode ser cutâneo-mucosa, neurológica ou disseminada, esta última com alta mortalidade (Costa et al., 2021).

Hepatites Virais

As hepatites A, B e C são as mais comuns na gestação e podem causar icterícia materna. A infecção pelo vírus da hepatite C está associada a maior risco de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e hemorragia pós-parto (Costa et al., 2021).

Parvovirose B19

Doença viral comum na infância, a parvovirose pode afetar gestantes suscetíveis, levando a hidropisia fetal e perda gestacional. A pesquisa no pré-natal não é rotineira, sendo indicada apenas em casos suspeitos. A taxa de transmissão transplacentária é de aproximadamente 33%, com perda fetal em 2–9% dos casos (Jones et al., 2021).

Influenza e SARS-CoV-2

O vírus influenza (tipos A, B e C) é responsável por quadros respiratórios sazonais e pode levar a complicações graves em gestantes, como abortamento, prematuridade, necessidade de ventilação mecânica, sepse e óbito. Em casos graves, pode ser necessária a interrupção da gestação para preservar a vida materna. De forma semelhante, a infecção por SARS-CoV-2 em gestantes aumenta o risco de internação em UTI, intubação e óbito. Os quadros variam de assintomáticos a gravíssimos, com sintomas predominantes do trato respiratório (BRASIL, 2022).

Arboviroses

As arboviroses de relevância obstétrica incluem dengue (DENV), zika, chikungunya e febre amarela. A dengue apresenta maior número de complicações, como plaquetopenia, hemorragias, choque e risco de morte materna e fetal. A infecção pode aumentar as taxas de aborto, prematuridade, restrição de crescimento fetal e transmissão vertical (BRASIL, 2022).

A zika, embora com menor severidade sistêmica, está fortemente associada à malformação fetal, especialmente a microcefalia. A febre amarela, por sua vez, tem elevada taxa de morbimortalidade materna e pode causar aborto, morte fetal e neonatal. A infecção por chikungunya é menos estudada, mas também pode acarretar riscos fetais, principalmente em infecções perinatais (BRASIL, 2022).

O diagnóstico diferencial entre essas infecções é difícil devido à semelhança clínica, sendo necessário confirmação laboratorial. A abordagem obstétrica deve considerar os riscos de complicações, principalmente hemorrágicas, e priorizar a hidratação adequada da gestante (UFRGS, 2023).

Nas infecções pelo DENV, a conduta obstétrica também deve considerar a probabilidade de complicações, principalmente as hemorrágicas, sendo fundamental a hidratação para evitar ou corrigir a plaquetopenia (UFRGS, 2023).

De forma geral, considerando a gravidez e o puerpério, as arboviroses clamam por mais estudos, na tentativa de trazer luz aos processos fisiopatológicos e na elaboração de estratégias medicamentosas que permitam reduzir as taxas de morbimortalidade materna, embrionária, fetal e neonatal (PAHO, 2020).

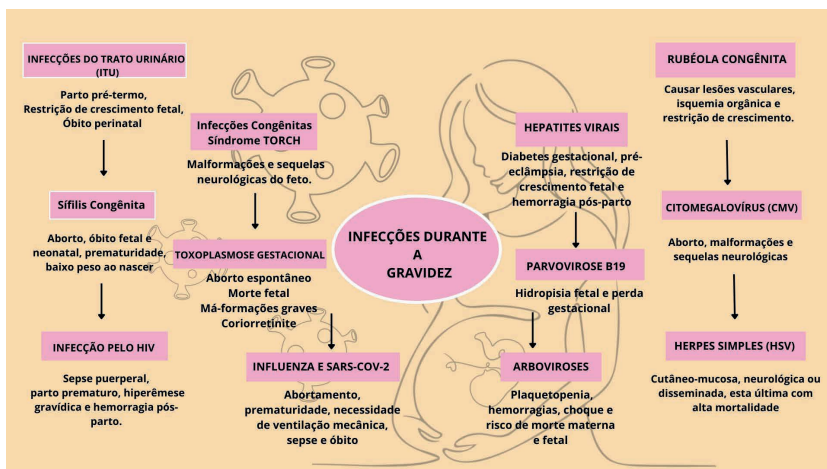


Figura 1. Resumo das infecções que podem ocorrer durante a gravidez e suas possíveis consequências. *Fonte:* Os Autores, 2025.

INFECÇÕES NO PARTO

A infecção perinatal é uma infecção adquirida por via ascendente, durante ou próximo ao período do trabalho de parto. O agente patogénico, habitualmente um comensal ou infectante do trato genital materno, atinge o meio intrauterino, porque houve ruptura de membranas; contudo, as membranas nem sempre constituem uma barreira eficaz (Costa,2011).

Colonização por *Streptococcus* do Grupo B (GBS)

A colonização materna por GBS é um importante fator de risco para sepse neonatal. O rastreamento deve ser realizado entre 35-37 semanas de gestação e, se positivo, é indicada antibioticoprofilaxia intraparto para prevenir transmissão vertical (Costa,2011).

Rotura Prematura de Membranas (RPM)

A RPM aumenta a vulnerabilidade a infecções maternas e fetais pois pode levar à infecção ascendente. Nesses casos, a conduta expectante — muitas vezes adotada para promover a maturidade pulmonar fetal — aumenta a exposição da cavidade amniótica a microrganismos da flora vaginal, elevando o risco de corioamnionite e infecção puerperal, além de sepse neonatal, prematuridade e óbitos fetal e neonatal. O tempo de latência entre a ruptura e o parto deve ser monitorado, e o uso racional de antibióticos é indicado para reduzir tais complicações (Dulay, 2024).

INFECÇÃO PUERPERAL

A infecção puerperal é definida pelo Ministério da Saúde como qualquer infecção do trato genital ocorrida durante o puerpério. Uma de suas manifestações é a febre puerperal, caracterizada por temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$ após 24 horas do parto, com duração mínima de dois dias (OMS, 2019).

A infecção puerperal é considerada uma das complicações precoces mais comuns do pós-parto e está classificada como infecção de sítio cirúrgico (ISC), representando a segunda maior causa de infecção hospitalar. Essas infecções podem ser causadas pela flora vaginal ou por trauma iatrogênico na parede abdominal ou períneo durante o parto. As formas clínicas incluem infecções de órgãos profundos (como endometrite, abscesso pélvico e infecção do trato urinário), infecções incisionais profundas (como fasciíte necrosante) e infecções superficiais (como eritema e drenagem purulenta). Além de impactar a saúde materna, podem resultar em infertilidade, doença pélvica inflamatória ou até mesmo óbito (Pacheco, 2023).

Via de Parto como Fator de Risco

A cesariana é um dos principais fatores de risco para a infecção puerperal, especialmente em casos de infecção do sítio cirúrgico, com risco 1,5 vez maior do que o parto vaginal. Segundo dados de 2015, 55% dos partos no Brasil foram cesáreos, um índice muito superior ao recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que estabelece o limite de 15% (Mascarello et al., 2018).

Cirurgias cesarianas prolongadas, realizadas de emergência ou após o início do trabalho de parto, associadas à ausência de antibiótico profilaxia ou falha na sua administração, aumentam significativamente o risco de infecção. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aponta que o tempo médio da cirurgia cesariana é de 56 minutos, e ultrapassá-lo eleva a incidência de ISC (Sutter et al., 2022).

Além disso, a infecção puerperal está relacionada a fatores como inserção placentária, presença de comorbidades (diabetes, obesidade, anemia), parto prolongado, episiotomia, lacerações perineais, infecção do trato geniturinário, toques vaginais repetidos e higiene inadequada (BRASIL, 2022).

Condições Sociais e Assistência à Saúde

A gravidade das infecções puerperais também pode estar associada às condições socioeconômicas da mulher, como nível de instrução, acesso à higiene, moradia adequada e qualidade da assistência em saúde. No puerpério, a mulher enfrenta intensas modificações fisiológicas, emocionais e anatômicas, o que a torna mais vulnerável a complicações infecciosas (Mascarello et al., 2018).

A assistência à saúde desempenha papel fundamental na prevenção e controle dessas infecções. A Atenção Primária à Saúde (APS) deve iniciar esse cuidado ainda nas consultas de pré-natal, com rastreamento de fatores de risco e tratamento de condições adversas. A educação em saúde sobre sinais de infecção e higiene íntima deve ser incorporada às estratégias de prevenção (OPAS,2020).

A infecção puerperal, além de ser uma condição potencialmente grave e evitável, está fortemente associada à qualidade da assistência à saúde no pré, peri e pós-parto. A prevenção deve começar na atenção básica, com ações educativas e protocolos de segurança do paciente. Destaca-se, entre essas medidas, a importância da higiene das mãos, do controle da flora endógena e da execução correta dos procedimentos assistenciais durante todo o ciclo gravídico-puerperal

FINALIZANDO...

As infecções relacionadas ao ciclo gravídico-puerperal representam um desafio crítico para a saúde pública global, sendo responsáveis por cerca de 10% das mortes maternas (OMS, 2023) e impactando significativamente a morbidade neonatal. Fatores de risco multidimensionais – como vulnerabilidades socioeconômicas, barreiras de acesso à saúde, desnutrição e comorbidades (HIV, diabetes etc) – ampliam a suscetibilidade a infecções e suas complicações (OMS, 2021; Victora et al., 2018).



Figura 2. Resumo sobre práticas para o controle de infecções no período da gravidez. *Fonte:* Os Autores, 2025.

Além disso, evidencia-se uma diversidade de agravos e impactos. Diante desse cenário, estratégias de enfrentamento são essenciais, como a prevenção primária, intervenções oportunas e abordagem integrada. Contudo, persistem desafios complexos, como a falta de consenso global sobre protocolos de monitoramento (Miranda *et al*, 2012), disparidades regionais no acesso a diagnósticos e tratamentos e a necessidade de fortalecer a vigilância epidemiológica para arboviroses e infecções emergentes.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA MC, TANAKA OY. Equidade na atenção pré-natal no Brasil: revisão sistemática. *Cad Saude Publica*. 2019;35(12):e00104118.

AMIR, M. et al. Microbioma materno e infecções na gravidez. *Microorganisms*, v. 8, n. 12, p. 1996, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121996>. Acesso em: 22 maio 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual técnico de gestação de alto risco*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.

COSTA, HPF. Prevenção da doença perinatal pelo estreptococo do grupo B.2011. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/SBPEGBCDC. Acesso em: 22 maio 2025.

COSTA, MC. et al. Doenças sexualmente transmissíveis na gestação: uma síntese de particularidades. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85, n. 6, p. 767–785, nov. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000600002>. Acesso em: 22 maio 2025.

COSTA, MC. et al. Herpes simples na gestação. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*, v. 43, n. 9, p. 645–652, 2021.

DUARTE, G. et al. Infecção urinária na gravidez. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*, v. 30, n. 2, p. 93–100, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000200008>. Acesso em: 22 maio 2025.

DUARTE, G. et al. Infecção urinária na gravidez: análise dos métodos para diagnóstico e do tratamento. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*, v. 24, n. 7, p. 471–477, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032002000700007>. Acesso em: 22 maio 2025.

DULAY, A. T. Ruptura pré-trabalho das membranas (ruptura prematura das membranas). *Main Line Health System*, mar. 2024. Disponível em <https://www.msdmanuals.com/>. Acesso em: 22 maio 2025.

INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (FIGO). Hyperglycemia in Pregnancy Guidelines. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;149(S1):1-58.

JONES, K. et al. Parvovirus B19 in pregnancy. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 34, n. 3, 2021.

KOBAYASHI, M. et al. Rubella and congenital rubella syndrome. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, n. 44, 2020.

MASCARELLO, KC; MATIJASEVICH, A; SANTOS, I da S dos; SILVEIRA, MF. Complicações puerperais precoces e tardias associadas à via de parto em uma coorte no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 21, e180010, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720180010>. Acesso em: 22 maio 2025.

NEWTON ER. Diagnosis of perinatal TORCH infections. *Clin Obstet Gynecol.* 1999 Mar;42(1):59-70.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Arbovirus epidemiological update.* Washington, D.C., 2020.

PACHECO, JA. et al. Impacto da infecção puerperal nos indicadores de mortalidade materna: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 4, p.14864-14876, jul./aug., 2023. Disponível em: <DOI:10.34119/bjhrv6n4-071 >. Acesso em: 22 mai de 2025.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Framework for elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis, hepatitis B and Chagas. Washington, D.C.: PAHO; 2020.

SCHUST DJ, ANDERSON DJ, HILL JA. Immunomodulatory factors in pregnancy: pivotal players in the complex network of immune adaptations. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(3):169-81.

SUTTER, E; CROWE, S; ROTH, LM. Antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 226, n. 1, p. 40–51, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.xxxx/ajog.xxxx>. Acesso em: 22 maio 2025.

UFRGS. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. TelessaúdeRS (TelessaúdeRS-UFRGS); RIO GRANDE DO SUL. Secretaria da Saúde. *Protocolos de Regulação Ambulatorial – Obstetrícia (Pré-natal de alto risco): versão digital 2023.* Porto Alegre: TelessaúdeRS-UFRGS, 3 fev. 2016 [atual. 5 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/materiais-protocolos/>. Acesso em: 22 maio 2025.

UNAIDS. Global HIV & AIDS Statistics — 2022 Fact Sheet [Internet]. 2022 [cited 2025 Jun 14]. Available from: <https://www.unaids.org/en>

VICTORA CG, BAHL R, BARROS AJD, FRANÇA GVA, HORTON S, KRASEVEC J, et al.

Maternal and Child Health Inequities: Analysis of Surveys from 90+ Countries. Lancet. 2018;391(10129):1538-48.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *Postpartum care of the mother and newborn*. Geneva: WHO, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, UNICEF, UNFPA, WORLD BANK GROUP, UNITED NATIONS DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, POPULATION DIVISION. Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2025 Jun 14]. 116 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240068759>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Guidance on Criteria for Vertical Transmission of STIs. Geneva: WHO; 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Social Determinants of Health [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 14]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health>



CAPÍTULO 7

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA EM BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS: DESAFIOS ATUAIS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516107>

Ingrid Emanoelly Oliveira Camilo

Eduarda Geovana Coelho dos Santos

Marcely de Oliveira Peixoto

Ana Clara Lentz Lopes de Moraes

Arthur Anthony Corrêa Barbosa

Marisa Cristina da Fonseca Casteluber

INTRODUÇÃO

O tratamento das infecções bacterianas é um desafio constante na microbiologia, desde seus primórdios, quando se buscava por um composto contra sífilis, o “Salvarsan” e depois com seu marco na descoberta de uma substância produzida por um fungo e que era nocivo contra estafilococos. Essa descoberta ocorreu em 1928, quando Alexander Fleming encontrou em placa de Petri, o primeiro antibiótico do mundo, a penicilina, dando início à chamada era dos antibióticos e revolucionando o combate às doenças infecciosas. Após a descoberta da penicilina com ação na parede celular desses microrganismos surgiram também novas classes de antibióticos com ação em outras estruturas da bactéria como é o caso dos macrolídeos e aminoglicosídeos (Guimarães *et al*, 2010).

Atualmente, o mundo vive a nominada “era pós antibiótica”, caracterizada pelos mecanismos de resistência desenvolvidos pelas bactérias aos antibióticos disponíveis. Tal resistência tem ocorrido pelo uso excessivo e indevido de antimicrobianos na saúde e na agricultura. Somente no ano de 2019, essa resistência aos antibióticos disponíveis foi responsável por 1,3 milhões de mortes (ONU, 2023) e tem levado ao

aparecimento de infecções difíceis ou até impossíveis de tratar, aumentando o risco de disseminação de doenças mortais e o custo com assistência à saúde (Anvisa, 2024). Estimativas indicam que, a partir de 2050, as chamadas superbactérias poderão causar mais mortes anuais do que o câncer, podendo alcançar cerca de 10 milhões de óbitos por ano (Ferreira, 2024).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos constitui, portanto, um dos maiores desafios globais para a saúde pública no século XXI (WHO, 2024). Bactérias Gram-negativas, em particular, destacam-se pela notável capacidade de desenvolver e disseminar múltiplos mecanismos de resistência, comprometendo a eficácia de diversas classes de antibióticos (LEPE; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, 2022). Conhecer alguns dos principais mecanismos fisiológicos que permitem às bactérias Gram-negativas desenvolverem resistência aos antimicrobianos, exemplificar microrganismos de relevância clínica, e analisar as estratégias terapêuticas emergentes que visam contornar a escassez de tratamentos eficazes pode contribuir na escolha clínica para o controle dessas infecções.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

Produção de beta-lactamases

Os antibióticos β -lactâmicos inibem a síntese da parede celular bacteriana por meio da ligação irreversível às Proteínas de Ligação à Penicilina (PBPs) que são responsáveis por catalisar a formação das ligações cruzadas presentes na estrutura do peptidoglicano. Essa ação resulta em uma parede celular fraca e suscetível ao estresse osmótico seguida de autólise (Mora-Ochomogo e Lohans, 2021).

A penicilina é uma das principais classes desse grupo e pode ser encontrada em duas formas: naturais e semissintéticas. As penicilinas naturais, como a penicilina G (benzilpenicilina) e a penicilina V (fenoximetilpenicilina), são moléculas isoladas diretamente do fungo *Penicillium chrysogenum*. Já as penicilinas semissintéticas são derivadas dos naturais, mas apresentam modificações químicas que conferem maior estabilidade, espectro ampliado ou resistência às β -lactamases. Exemplos incluem a amoxicilina, a ampicilina e a oxacilina (Dumancas, 2014).

O que caracteriza todas as penicilinas é a presença de três componentes estruturais: um anel β -lactâmico, um anel tiazolidínico e uma cadeia lateral variável, que define suas propriedades farmacológicas (Miller, 2002).

Além das penicilinas, outras classes de antibióticos β -lactâmicos incluem as cefalosporinas (agrupadas em gerações), os monobactâmicos e os carbapenêmicos.

O que une todos esses fármacos dentro da mesma família é a presença do anel β -lactâmico, fundamental para seu mecanismo de ação.

Como forma de resistência, as bactérias passaram a produzir enzimas que hidrolisam os anéis β -lactâmicos e inativam o antibiótico (Zeng e Lin, 2013). A formação dessas enzimas pode ser de origem cromossômica, natural da bactéria, ou, origem plasmidial, adquirida por transferência genética. Existem vários tipos de enzimas que hidrolisam os anéis β -lactâmicos, alguns exemplos são:

- ESBL's: Enzimas hidrolíticas produzidas principalmente por bactérias Gram-negativas da família Enterobacteriaceae. Elas possuem a capacidade de inativar antibióticos β -lactâmicos, especialmente as oximiino-cefalosporinas de amplo espectro (como cefotaxima, ceftazidima e ceftriaxona) e o aztreonam. Entretanto, essas enzimas podem ser inibidas por compostos como o ácido clavulânico, que, quando associado ao antibiótico, restaura sua atividade frente a cepas produtoras de ESBL. Diversos genes *bla* (como *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM} e *bla*_{SHV}) codificam as ESBLs, e geralmente estão localizados em plasmídeos, frequentemente associados a outros genes de resistência ou a elementos móveis genéticos, como transposons e integrons, o que facilita sua disseminação entre diferentes espécies bacterianas (Husna *et al.*, 2023).

- Carbapenemases: são enzimas β -lactamases de amplo espectro capazes de hidrolisar praticamente todos os antibióticos β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, que normalmente são considerados último recurso terapêutico (Elshamy e Aboshanab, 2020).

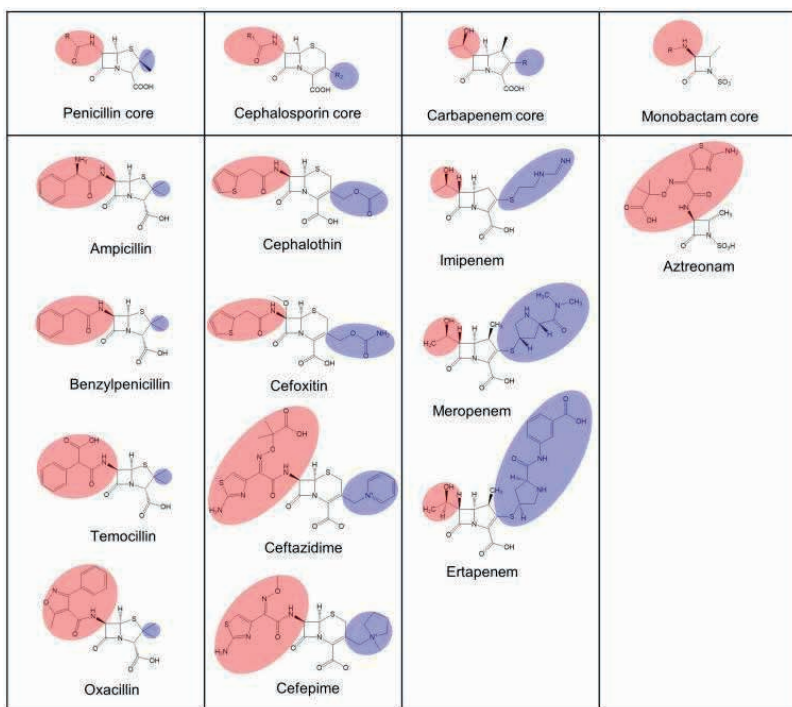


Figura 1. Estrutura molecular dos antibióticos β -lactâmicos.

Fonte: Kim et al. (2023)

Bombas de efluxo

As bombas de efluxo são proteínas de membrana capazes de transportar antibióticos, metais pesados e outros compostos tóxicos para fora da célula bacteriana, diminuindo sua concentração intracelular para níveis que não comprometam a viabilidade da bactéria. Esse mecanismo reduz a eficácia de múltiplas classes de antimicrobianos e, quando presente em bactérias Gram- negativas, atua tanto no citoplasma quanto no periplasma, dificultando a ação dos fármacos. Além disso, as bombas de efluxo frequentemente atuam sinergicamente com outras estratégias de resistência, como a formação de biofilmes, que criam barreiras físicas e químicas adicionais, protegendo as bactérias de agentes antimicrobianos e favorecendo a persistência em ambientes hostis, incluindo os hospitalares e tecidos do hospedeiro (Gaurav *et al*, 2023).

Formação de biofilmes e persistência bacteriana

As bactérias possuem a capacidade de produzir e expelir matrizes extracelulares, que funcionam como um verdadeiro escudo protetor que defende a célula contra agentes químicos e físicos capazes de causar estresse. Na natureza, a maioria das bactérias encontra-se predominantemente na forma de biofilme, em comparação com células planctônicas isoladas, formando comunidades estruturadas que conferem vantagens adaptativas e aumentam sua resistência a fatores adversos. As bactérias em biofilme apresentam diferenças metabólicas e nos padrões de expressão gênica em relação às células planctônicas, o que contribui para sua maior resistência aos antibióticos, desinfetantes e às condições ambientais adversas (Liu *et al*, 2024).

BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS DE INTERESSE CLÍNICO

Os mecanismos citados acima, podem ser amplamente visualizados em bactérias, como: *Klebsiella pneumoniae* (Riwu *et al*, 2022; Fang *et al*, 2024), *Escherichia coli* (Pakbin *et al*, 2021), *Pseudomonas aeruginosa* (Gonçalves, 2021; Kang, *et al*. 2018; Haidar, *et al*, 2024; Miranda, *et al*, 2022; Gaurav, *et al*, 2023), *Salmonella thiply* (chadich *et al*, 2016; Prouty *et al*, 2002; Zhou *et al*, 2024) e *Enterobacter hormaechei* (Logan, 2012; Perault *et al*, 2025; Sekar *et al*, 2022; ST John *et al*, 2023; Martyna Cieślík *et al*, 2025; Huang *et al*, 2023) que, são grandes ameaças à saúde pública. Recentemente a OMS atualizou a lista dos patógenos com prioridade crítica para que a comunidade científica busque por soluções terapêuticas eficazes e seguras, todas as bactérias acima citadas encontram-se em destaque nesta lista e, portanto, serão abordadas aqui.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae, pertencente à família Enterobacteriaceae, foi descrita pela primeira vez em 1882, pelo patologista Carl Friedlander após isolar a bactéria dos pulmões de pessoas que morreram em decorrência de pneumonia. Ela é uma bactéria Gram-negativa, encapsulada, imóvel em formato de bacilo (Ashurst e Dawson, 2023).

Esta bactéria pode estar presente em todo o ambiente, de acordo Ashurst e Dawson (2023) na comunidade em geral, 5% a 38% dos indivíduos carregam o organismo em suas fezes e 1% a 6% na nasofaringe. Ela é considerada uma bactéria oportunista, ou seja, ela tende a não causar doença num hospedeiro saudável, mas se aproveita de uma condição de baixa imunidade ou fragilidade do hospedeiro para causar uma infecção. *K.pneumoniae* coloniza as mucosas sem causar doenças, porém, a partir das mucosas, pode se espalhar para o restante do corpo causando vários tipos de infecções, como: pneumonia ou meningite (Martin e Bachman, 2018)

Riwu *et al* (2022) descrevem que, o que torna essa bactéria capaz de causar doenças sérias é a sua virulência que é influenciada por alguns fatores, como por exemplo:

Capacidade de formar cápsula: camada externa, espessa e viscosa constituída por polissacarídeos nominados de antígenos K da *Klebsiella*, é codificada pelos genes *wzi*, *wza*, *wzb*, *wzc*, *gnd*, *wca*, *cpsB*, *cpsG* e *galF* e protege a célula de qualquer fator de estresse.

- Sideróforos: *Klebsiella pneumoniae* possui sideróforos para absorver o ferro que está presente no ambiente onde está inserida, competindo com o seu hospedeiro. O ferro é essencial para que ocorra a divisão celular da bactéria e, a *Klebsiella* possui quatro diferentes tipos de sideróforos (Enterobactina, yersiniabactina, salmochelina e aerobactina) que, diminuem as chances dessas estruturas serem inativadas pelo hospedeiro, garantindo assim o sucesso de sua multiplicação e sobrevivência.

- Formação de biofilme: *K. pneumoniae* possui a capacidade de formar matrizes extracelulares que irão protegê-las de agentes físicos e químicos externos, como os antibióticos e desinfetantes, formando assim o biofilme. Nirwati *et al* (2019), isolaram amostras de *Klebsiella pneumoniae* em um ambiente hospitalar e observaram a relação entre resistência microbiana e formação de biofilme. Eles concluíram que a maioria dos isolados resistentes aos medicamentos eram produtores de biofilme. *Klebsiella pneumoniae* consegue formar tal estrutura no interior de seu hospedeiro e, muitas vezes o biofilme formado está em associação com outras bactérias formadoras de biofilme, como é o caso da coinfeção por *Pseudomonas aeruginosa* (Guerra *et al*, 2022). Centeleghe *et al* (2023) analisaram a capacidade de *K. pneumoniae* sobreviver em biofilmes secos com baixo teor nutricional e, constataram que mesmo em biofilmes secos, há células bacterianas viáveis, mas não cultiváveis. Esse comportamento indica um modo de sobrevivência com redução do seu metabolismo até que as condições do meio estejam propícias à multiplicação. Dessa forma, a capacidade de *K. pneumoniae* formar biofilmes, inclusive em condições ambientais adversas, representa um importante fator de virulência e resistência, contribuindo para sua persistência em ambientes hospitalares e infecções crônicas. Portanto, a habilidade de *K. pneumoniae* em formar biofilmes complexos e resistentes, tanto em superfícies hospitalares quanto em tecidos do hospedeiro, reforça seu papel como um dos patógenos oportunistas mais preocupantes da atualidade.

Além desses fatores que influenciam na sua virulência, *K. pneumoniae* vem apresentando resistência às várias classes de antibióticos. Essa observação fez com que fosse incluída pela OMS (Organização Mundial da Saúde) em 2024, na lista de "Patógenos Bacterianos de Alta Prioridade". Nesta lista, a *K. pneumoniae* está categorizada como patógeno de prioridade crítica na busca de novos tratamentos,

devido, sua resistência aos carbapenêmicos, assim foram nominadas KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase).

Fang *et al* (2024) analisaram um isolado hospitalar de *K.pneumoniae* advindo de um paciente idoso que estava inconsciente devido a hemorragia intracerebral e, esse isolado foi resistente a todos os antibióticos, exceto a polimixina. Nesse isolado foram encontrados alguns genes de resistência como:

- Genes de resistência a aminoglicosídeos: *aadA16* e *aadA2* (codificam a enzima adenililtransferase com a função de modificar aminoglicosídeos como a estreptomicina e a espectinomina, tornando-os inativos), e *aph (3')-Ia* (codifica uma fosfotransferase com a função de adicionar um fosfato ao antibiótico de forma a impedir sua ligação ao ribossomo);

- Genes de resistência a β -lactâmicos: *bla* LAP-2 (garante resistência à família das penicilinas e cefalosporinas de primeira geração e, não são inibidas por ácido clavulânico), *bla* TEM-1 (garante resistência à penicilina e seus derivados e, a algumas cefalosporinas de primeira geração), duas cópias de *bla* SHV-12 (agem sob cefotaxima, ceftazidima e outros β -lactâmicos de 3ª geração), *bla* SHV-182 (tema ação sob cefalosporinas), *bla* CTX-M-65, duas cópias de *bla* KPC-2 (conferem resistência a todos os β -lactâmicos, incluindo carbapenêmicos, como: imipeném, meropeném) e *bla* NDM-5 (resistência a β -lactâmicos, exceto aztreonam);

- Gene de resistência a tetraciclina: *tet A* (codifica uma bomba de efluxo que transporta o antibiótico para o meio extracelular);

- Genes de resistência a fluoroquinolonas: *qnr S1* e *qnr B2* (codificam proteínas qnr's que protegem a DNA girase e topoisomerase IV que são alvos desses medicamentos), *aac (6')-Ib-cr* (acetila parcialmente as fluoroquinolonas reduzindo assim, sua atividade);

- Gene de resistência a macrolídeos: *mph A* (codifica a enzima fosfotransferase de macrolídeo que fosforila o medicamento de forma a impedir sua ligação ao ribossomo bacteriano);

- Gene de resistência a fenicóis: *cat A2* (codifica a enzima cloranfenicol acetiltransferase A2 que acetila o cloranfenicol de forma a impedir sua ligação ao cromossomo bacteriano);

- Gene de resistência a trimetoprima: *dfrA14* (codifica uma DHFR modificada que não é inibida pelo trimetoprima e, isso permite que a bactéria continue a produzir tetraidrofolato mesmo na presença do antibiótico);

- Gene de resistência a rifampicina: *arr-3* (codifica a enzima ADP-ribosiltransferase que inativa a rifampicina e impede que ele se ligue à RNA polimerase bacteriana).

Isso bloqueia a ação do antibiótico e permite que a bactéria continue transcrevendo DNA normalmente);

- Gene de resistência a sulfonamida: *sul2* (O gene *sul2* codifica uma versão resistente da enzima dihidropteroato sintetase (DHPS), que permite à bactéria continuar a síntese de ácido fólico essencial mesmo na presença de sulfametoxazol, conferindo resistência às sulfonamidas).

Esses achados demonstram que uma única cepa de *K. pneumoniae* pode acumular múltiplos genes de resistência, conferindo-lhe um arsenal genético capaz de neutralizar praticamente todas as principais classes de antibióticos disponíveis. Todos esses genes de resistência somados aos seus mecanismos fisiológicos de adaptação e sobrevivência, como: a formação de biofilmes e a produção de cápsula protetora, tornam a *K. pneumoniae* um dos patógenos oportunistas mais desafiadores da atualidade, especialmente em ambientes hospitalares, onde sua disseminação representa uma séria ameaça à saúde pública global (Martin e Bachman, 2018).

A figura 2, apresenta a lista atualizada da OMS (2024) sobre patógenos prioritários, na qual pode-se observar que *K. pneumoniae* resistente a terceira geração de cefalosporina, que antes estava em terceiro lugar no ranking de 2017, passou a ocupar o sexto lugar e, *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos passou a ocupar o primeiro lugar da lista no ano de 2024. Somente no ano de 2021, *Klebsiella pneumoniae* foi responsável por aproximadamente 176.000 mortes (Li et al., 2025). Esse elevado número de óbitos pode ser explicado por sua alta virulência, resistência a múltiplos antibióticos, especialmente carbapenêmicos, capacidade de formar biofilmes e sua habilidade de persistir em ambientes hospitalares, o que dificulta o controle da infecção.

Chagas et al. (2024) analisaram casos de coinfeção por COVID-19 e observaram que um em cada seis casos de coinfeção estava relacionado a *Klebsiella pneumoniae*. Esses casos foram registrados nos continentes Europeu, Americano, Asiático e Africano, evidenciando que a coinfeção por *K. pneumoniae* representa um problema de saúde global, especialmente em pacientes hospitalizados ou imunocomprometidos.

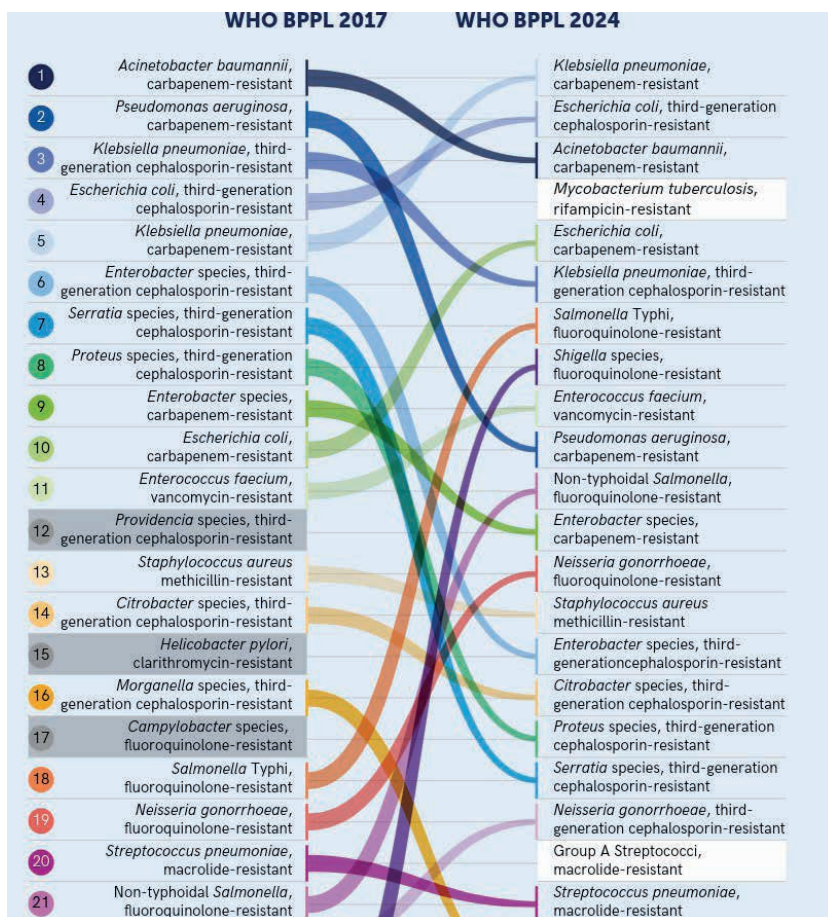


Figura 2. Lista de patógenos com Prioridade Crítica elaborada pela OMS em 2024.

Fonte: OMS, 2024

Escherichia coli

Escherichia coli são bactérias Gram-negativas pertencentes à família *Enterobacteriaceae*, em formato de bacilos e descritas pela primeira vez em 1885 por Theodor Escherich após serem isoladas de fezes de recém-nascidos. São microrganismos anaeróbios facultativos e não esporulantes. Essas bactérias colonizam o trato intestinal logo após o nascimento, habitando a microbiota do trato gastrointestinal de animais de sangue quente e estabelecendo uma relação

comensal benéfica. Trata-se de um microrganismo amplamente conhecido e utilizado na biotecnologia devido à facilidade de manipulação genética e por ter baixo custo de manutenção em comparação a outros microrganismos (Idalia e Bernardo, 2017; Pakbin et. al, 2021; Incir & Kaplan, 2021).

A importância dessa bactéria é reconhecida, mas deve-se destacar que existem linhagens de *E. coli* que possuem fatores de virulência que as tornam patogênicas. Pakbin et. al (2021) citam sete destes patógenos entéricos associados a casos de distúrbios intestinais como diarreia: *E. coli* enteropatogênica (EPEC),

E. coli enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* difusamente aderente (DAEC) e *E. coli* aderente-invasiva (AIEC). Existem ainda cepas causadoras de infecções no trato urinário e infecções sistêmicas em recém-nascidos como a meningite (Nasrollahian et. al, 2024; Araújo et. al, 2024). Devido à sua capacidade de contaminação alimentar e ao impacto na saúde pública, essas cepas representam um risco significativo em países desenvolvidos e em desenvolvimento (Yang et. al, 2017).

As diferentes linhagens patogênicas de *Escherichia coli* apresentam uma variedade de fatores de virulência que lhes permitem causar doenças intestinais e extraintestinais em humanos. Esses fatores são específicos e atuam em mecanismos diversos, desde a adesão e invasão até a produção de toxinas.

Pakbin et. al (2021), descreve os principais fatores de virulência e seus mecanismos de atuação:

-EPEC (Enteropatogênica): apresentam o locus de efeito de aderência e apagamento (LEE), que codifica proteínas como EspA, EspB, EspD, intimina (eae) e Tir, responsáveis pela adesão ao enterócito e formação de lesões com destruição das microvilosidades intestinais (A/E). Além disso, o pili formador de feixes (BFP) favorece para a adesão inicial e o agrupamento bacteriano sobre as células hospedeiras (Donnenberg, 2013);

-EHEC (Enterohemorrágica): causa diarreia, colite hemorrágica (HC) com diarreia sanguinolenta e síndrome hemolítico-urêmica (SHU) em humanos e está implicada em vários surtos de origem alimentar em países desenvolvidos. O principal fator de virulência do EHEC é a toxina Shiga (Stx1 e Stx2), responsável por causar colite hemorrágica e, em casos mais graves, síndrome hemolítico-urêmica (Pakbin, 2021). Assim como as EPEC, as cepas EHEC também possuem o sistema LEE, que promove a adesão a destruição das microvilosidades intestinais (Welinder, 2005);

-ETEC (Enterotoxigênica): libera enterotoxinas no intestino delgado humano é a principal causa de diarreia de viajantes e crianças em países em desenvolvimento (Pakbin, 2021). Definido pela produção de toxinas termolábeis (ST) e termolábeis (LT), que atuam estimulando os segundos mensageiros cGMP e cAMP, resultando em secreção excessiva de íons e água e levando à diarreia secretora. Adicionalmente,

essas cepas expressam fatores de colonização (CFAs, CS1–CS6, etpA) que permitem a aderência inicial ao intestino delgado, facilitando a ação das toxinas (Fleckenstein, 2019);

-EIEC (Enteroinvasiva): compartilham similaridades com *Shigella*, apresentando os genes ipa (IpaA, IpaB, IpaC, IpaD e IpaH), que codificam proteínas envolvidas na invasão de células epiteliais, escape de fagossomos e reorganização do citoesqueleto do hospedeiro. Esses mecanismos permitem à bactéria penetrar, sobreviver e se multiplicar dentro das células intestinais (Lagerqvist, 2020);

-EAEC (Enteroagregativa): expressam fímbrias agregativas AAF (aafA, aggA) e o regulador AggR, os quais promovem a formação de biofilme e uma adesão agregativa à mucosa intestinal. Produzem ainda toxinas como EAST1 e dispersina (aap), que contribuem para o dano epitelial, aumento da secreção intestinal e inflamação local (Dias, 2020);

-DAEC (Difusamente Aderente): caracterizado pela presença de adesinas Afa/Dr, responsáveis por uma aderência difusa às células epiteliais e pela ativação de respostas inflamatórias, como a indução de IL-8. Além disso, expressam toxinas SPATE (como sat, pet, sigA e pic), que danificam o epitélio intestinal e destroem as junções celulares (Chellapandi, 2019);

-AIEC (Aderente-Invasiva): apresentam fímbrias tipo I (fimH), que promovem aderência e invasão de células epiteliais e macrófagos. Também utilizam sideróforos e mecanismos de resposta ao estresse para sobreviver e se replicar intracelularmente, permitindo colonização persistente e inflamação crônica (Barrios, 2020).

Se observada a tabela de patógenos prioritários da OMS de 2024, é possível notar que a *E. coli* resistente a terceira geração de cefalosporina, que estava em quarto lugar, passou a ocupar o segundo lugar no ranking de prioridade em 2024 e a *E. coli* resistente a carbapenêmicos, que antes ocupava a décima posição, passou a ocupar a quinta posição. Essa mudança evidencia o crescente impacto e a relevância dessa bactéria no contexto da saúde pública global.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria oportunista Gram-negativa pertencente à família *Pseudomonadaceae*, que foi descrita pela 1ª vez em 1882 pelo farmacêutico francês Carle Gessard (Diggle, 2019). Este organismo é frequentemente encontrado em águas naturais, como lagos e rios, em concentrações de 10/100 mL a >1.000/100 mL (Mena, 2009). Também pode ser encontrado no ambiente hospitalar, onde pode se proliferar em superfícies e equipamentos, tornando-se um risco significativo para pacientes internados.

A prevalência da *P. aeruginosa* em ambientes de saúde a torna uma preocupação constante, especialmente em unidades de terapia intensiva, onde os pacientes estão mais vulneráveis a infecções nosocomiais. Essa bactéria está frequentemente associada a infecções graves, especialmente em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com câncer, HIV/AIDS ou submetidos a transplantes, que apresentam uma maior susceptibilidade a infecções devido à fragilidade de seu sistema imunológico (Silva, 2015).

É amplamente reconhecida por sua elevada capacidade de causar infecções em indivíduos imunocomprometidos. Possui motilidade associada à presença de um flagelo monotríquio, o que lhe confere eficiente deslocamento em ambientes aquáticos e úmidos. Além disso, a *P.aeruginosa* não é formadora de esporos, e é aeróbica estrita (Gonçalves, 2021). Assim como a *K.pneumoniae* e *E.coli* citadas anteriormente, a *P.aeruginosa* foi colocada na lista da OMS das bactérias de importância para saúde pública, devido a sua resistência aos antibióticos, principalmente carbapenêmicos (figura 2).

P.aeruginosa causa uma ampla variedade de sintomas clínicos, incluindo endocardite em válvulas protéticas e em usuários de drogas intravenosas, infecções respiratórias inferiores e bacteremia em pessoas imunossuprimidas, meningite e abscessos cerebrais, úlceras de córnea, ceratite, oftalmia neonatal, abscesso escleral e conjuntivite (Meredith, 2006).

Outro ponto importante é que algumas cepas de *P.aeruginosa* são produtoras de pioverdina, um sideróforo que tem a principal função de adquirir ferro para o desenvolvimento bacteriano em situações de escassez desse metal. Durante a infecção, a pioverdina pode se translocar para dentro da célula, principalmente nas células epiteliais e nos tecidos onde a bactéria está colonizando, como nos pulmões de um paciente com fibrose cística. Ao se ligar no ferro intracelular, a pioverdina causa danos às mitocôndrias, causando autofagia e disfunção tecidual (Kang, et al. 2018).

A capacidade de formar biofilme pela *P.aeruginosa* aumenta a resistência aos antimicrobianos. Cerca de 10% das cepas de *P. aeruginosa* são resistentes a antibióticos e respondem por 8% dos distúrbios do trato urinário e pneumonia (Haidar, et al, 2024).

Dos mecanismos de resistência já conhecidos, podemos citar o sistema QS de que consiste em dois circuitos completos que envolvem sinais de lactona acil-homoserina e um terceiro sistema que usa sinais de quinolona. Juntos, esses três circuitos QS regulam a expressão de centenas de genes, muitos dos quais codificam fatores de virulência e favorecem a comunicação entre as células “quorum-sensing” (Miranda, et al, 2022).

Algumas cepas de *P. aeruginosa* possuem como mecanismo de defesa, as bombas de efluxo, que reconhece e transporta substâncias, como os antibióticos, formando um poro na membrana externa da bactéria e eliminando a substância para o meio externo e impedindo sua ação contra a bactéria. As bombas de efluxo da família ABC são relatadas como envolvidas na exportação de metais de transição em grandes patógenos humanos como *Pseudomonas aeruginosa*, a funcionalidade diversa dos transportadores ABC os torna um alvo atraente para o desenvolvimento de medicamentos antibacterianos (Gaurav, et al, 2023).

Salmonella typhi

As *Salmonella* pertencem à família Enterobacteriaceae, morfologicamente são bacilos Gram negativos, geralmente móveis flagelados, anaeróbios facultativos, caracterizados pelos antígenos O, H e Vi, capazes de formar ácido e, na maioria das vezes, gás a partir da glicose, com exceção de *S. typhi*, *S. pullorum* e *S. gallinarum* ($\leq 5\%$ produzem gás) (Brasil, Ministério da Saúde 2011). Existem mais de 1.800 sorovares conhecidos os quais possuem classificação atual considerando- os espécies distintas (Giannella, 1996).

A salmonelose não tifoide é uma doença mundial que afeta humanos e animais. Os animais são o principal reservatório, e a doença geralmente é transmitida por alimentos, embora possa ser transmitida de pessoa para pessoa. As *Salmonella* sp que causam a febre tifoide e outras febres entéricas se espalham principalmente de pessoa para pessoa pela via fecal-oral e não possuem reservatórios animais significativos. Portadores humanos assintomáticos ("Marias tifoides") podem transmitir a doença (Giannella, 1996).

A *Salmonella* sp. é eliminada em grande número nas fezes, contaminando o solo e a água. A sobrevivência no meio ambiente pode ser muito longa, em particular na matéria orgânica. Pode permanecer viável no material fecal por longo período (anos), particularmente em fezes secas, podendo resistir mais de 28 meses nas fezes de aves, 30 meses no estrume bovino, 280 dias no solo cultivado e 120 dias na pastagem, sendo ainda encontrada em efluentes de água de esgoto, como resultado de contaminação fecal (Brasil, Ministério da Saúde, 2011). Clinicamente, a salmonelose varia desde a gastroenterite comum por *Salmonella* (diarreia, cólicas abdominais e febre) até febres entéricas (incluindo febre tifoide), que são doenças sistêmicas febris com risco de vida e que requerem antibioticoterapia imediata. Ocorrem infecções focais e um estado de portador assintomático. A forma mais comum de salmonelose é uma gastroenterite autolimitada e não complicada (Giannella, 1996).

Tal doença, foi descrita pela primeira vez em 1873, por William Budd, ao detectar que, águas contaminadas com fezes era o fator responsável pelo alastramento da doença, mas, não conseguiu identificar o microrganismo causador. No ano de 1879, Karl Joseph Eberth identificou o bacilo, após isolá-lo de linfonodos abdominais e do baço (Gryglewski et al, 2020).

Quatro medicamentos (azitromicina, ceftriaxona, ciprofloxacino e amoxicilina) são comumente usados para tratar infecções por *Salmonella*. A azitromicina e a ceftriaxona foram mais eficazes no tratamento de infecções por *Salmonella* com base no tempo de internação do paciente no hospital e na taxa de resolução da febre. As fluoroquinolonas também são eficazes no tratamento da infecção por *Salmonella*, mas não são aprovadas para uso em crianças. A azitromicina foi considerada a escolha preferida dos médicos para infecção por *Salmonella* devido ao seu menor desenvolvimento de resistência. Além disso, a ciprofloxacina é conhecida por ter potenciais efeitos anti-biofilme (SIVANANDY, P. et al.,2024).

Assim como em outros bacilos Gram-negativos, o envelope celular da *Salmonella* sp. contém uma estrutura complexa de lipopolissacarídeo (LPS) que é liberada na lise da célula e, em certa medida, durante a cultura. A fração lipopolissacarídica pode funcionar como uma endotoxina e pode ser importante na determinação da virulência dos organismos (Giannella, 1996).

Patógenos de alta prioridade, como *Salmonella* e *Shigella*, representam uma carga particularmente alta em países de baixa e média renda (OMS,2024). *Salmonella typhi* resistente a fluoroquinolonas é listada pela OMS como 'Patógeno de prioridade crítica' e, ocupa o sétimo lugar da lista. Isso se deve a alguns mecanismos de virulência que *S.typhi* possui:

Antígeno Vi, SPI-1 e SPI-2: O antígeno Vi interfere nas vias de sinalização pró-inflamatórias em macrófagos, células epiteliais microdobradas e células dendríticas, contribuindo para a evasão do sistema imunológico do hospedeiro. Enquanto o SPI-1 e seus efetores facilitam a invasão das células epiteliais, o SPI-2 e seus efetores são fundamentais para a sobrevivência dentro das células, a multiplicação bacteriana e a indução de apoptose, assegurando a persistência da bactéria em vacúolos intracelulares (SCVs). A combinação desses mecanismos permite que *S. typhi* se espalhe sistemicamente sem desencadear respostas inflamatórias intensas e, em alguns casos, estabeleça portadores crônicos assintomáticos (Schadich et al 2016);

Bombas de efluxo: Dentre a família de nodulação-divisão de resistência (RND), está a bomba de efluxo AcrAB-TolC, expressa por algumas cepas de *Salmonella typhi* e, sua superexpressão, é responsável por conferir resistência a antibióticos pertencentes a classe das fluoroquinolonas. Tal transportador é o responsável pela existência de cepas multirresistentes a este medicamento (Zhou et al., 2024);

Formação de biofilme: A formação de biofilme por *Salmonella typhi*, implica no aumento da replicação bacteriana e de sua carga patogênica além de favorecer a tolerância a medicamentos e proteção contra o sistema imune, incluindo o sistema complemento, anticorpos e fagocitose por macrófagos (Jahan et al., 2022). *S. typhi* possui a capacidade de formar biofilmes em cálculos presentes na vesícula biliar de seu hospedeiro, a partir da presença da bile, de forma a se manter protegida de ação da bile e de antibióticos, aumentando sua persistência crônica (Prouty et al., 2002).

Enterobacter hormaechei

Enterobacter hormaechei é uma bactéria Gram-negativa, anaeróbia facultativa (Pieter de Maayer et al., 2025), descrita em 1989 como membro da família *Enterobacteriaceae* (O'hara et al., 1989). Esta espécie integra o complexo *Enterobacter cloacae* (CEC), que apresenta heterogeneidade genômica e atualmente é composto por sete espécies: *E. cloacae*, *E. hormaechei*, *E. asburiae*,

E. kobei, *E. nimipressuralis*, *E. mori* e *E. carcinogenus*. Dentre elas *E. cloacae* e *E. hormaechei* são os patógenos humanos mais clinicamente relevantes (Ferreira et al., 2024; Johnnet et al., 2023).

As espécies pertencentes ao CEC estão amplamente distribuídas no meio ambiente (água, solo e esgoto) e fazem parte da microbiota entérica de animais e de seres humanos (Godmer et al., 2021; Mezzatesta; Gona; Stefani, 2012). *E. hormaechei* é considerada um patógeno oportunista, associada a infecções nosocomiais, principalmente em pacientes imunocomprometidos e recém-nascidos (Wenger et al., 1997; Yeh et al., 2022). Além disso, integra o grupo de patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), reconhecido como causa principal de infecções hospitalares multirresistentes (Liao et al., 2022; John et al., 2023). Está associada a infecções do trato urinário, trato respiratório, sistema nervoso central, sistema osteoarticular, sistema cardiovascular, infecções associadas a dispositivos hospitalares como cateteres e ventiladores, além de bacteremia e sepse, realçando a sua relevância clínica (Martyna et al., 2025; Ramirez & Giron, 2023; Salmiyan et al., 2020).

E. hormaechei possui versatilidade metabólica e múltiplos mecanismos de resistência, além disso, algumas de suas cepas possuem fatores de virulência como:

-Produção de β -lactamase e de carbapenemase: Por serem capazes de hidrolisar alguns antibióticos, conferem resistência a carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, apresentando um desafio significativo para os tratamentos hospitalares (Logan, 2012; Martínez-Martínez, 2022; Leighton et al., 2024);

-Alteração da membrana: Uma amostra clínica de *E. hormaechei*, isolada de modelo murino, não apresentou os genes de porinas ompC e ompD, que são os responsáveis pela entrada de carbapenêmicos, o isolado natural, deficiente em ompC e ompD, foi resistente a carbapenêmicos, enquanto outras amostras que possuem as porinas são sensíveis ao carbapenêmico (Perault et al., 2025);

-Atividade de bombas de efluxo: A superexpressão dos genes acrA e acrB que codificam a bomba de efluxo AcrAB-TolC contribui para resistência antibiótica em isolados clínicos de *Enterobacteriaceae*. Aumenta a resistência a uma ampla gama de antibióticos, devido a não especificidade dos substratos que podem ser expulsos pela bomba de efluxo (Sekar et al., 2022);

- Cápsula polissacarídica: Um estudo utilizando modelo murino comparou uma cepa de *Enterobacter hormaechei* sensível e outra resistente ao soro humano, que possui proteínas do sistema complemento, uma primeira linha de defesa contra patógenos. Observou-se que a cápsula polissacarídica da cepa resistente atua como barreira física contra a ação antimicrobiana do sistema complemento, conferindo proteção contra a atividade antibacteriana do soro humano. Na cepa resistente a expressão do gene wzy confere resistência sérica, impedindo a deposição de proteínas do complemento na superfície bacteriana, inibindo a fagocitose pelos neutrófilos humanos, o que tornou a bactéria virulenta (John et al., 2023); -Produção de biofilme: Infecções causadas por *Enterobacter* spp., também estão associadas à formação de biofilmes em várias superfícies, incluindo superfícies abióticas, como os dispositivos médicos. De acordo com Martyna et al. (2025), os genes fimA, csgA, csgD e sdiA, associados à formação de biofilmes presentes em cepas de *E. hormaechei*, às tornam capazes de produzir biofilmes em cateteres urológicos;

-Produção de sideróforos: Algumas cepas exibem ainda alta virulência e ampla resistência, possuindo genes codificadores de sideróforos, importantes para captação de ferro necessária à sobrevivência e ao estabelecimento de infecções (HUANG et al., 2023).

Devido à combinação de multirresistência e fatores de virulência, *E. hormaechei* representa uma crescente ameaça à saúde pública, sendo classificada pela OMS como parte do grupo de patógenos prioritários ocupando a 12ª posição com espécies de *Enterobacter* resistentes a carbapenêmicos e 15ª com espécies de terceira geração resistentes a cefalosporina nesta lista (OMS, 2024). Essa classificação reforça a necessidade urgente de desenvolver novas terapias antimicrobianas e implementar medidas rigorosas de controle de infecção hospitalar voltadas à contenção de *E. hormaechei*.

ESTRATÉGIAS GERAIS E ABORDAGENS INOVADORAS PARA ENFRENTAR A RESISTÊNCIA EM BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS: PERSPECTIVAS FUTURAS

O aumento da resistência antimicrobiana observado em bactérias Gram-negativas tem impulsionado a busca por estratégias terapêuticas capazes de contornar os mecanismos clássicos de resistência (Mohammadzadeh et al.2025), como a produção de β -lactamases, a formação de biofilmes e o acionamento de bombas de efluxo. Diversas abordagens vêm sendo estudadas, abrangendo desde o uso racional de antimicrobianos até terapias baseadas em biotecnologia.

Uma das estratégias mais promissoras é a terapia fágica, que utiliza bacteriófagos específicos para lisar bactérias multirresistentes. Os bacteriófagos são vírus que infectam apenas um tipo de espécie bacteriana ou até mesmo uma única cepa (Kasman e Porter, 2022). Estudos recentes sugerem que a combinação de fagos com antibióticos pode ter efeitos sinérgicos de forma a aumentar a replicação do vírus e eficácia microbiana reduzindo o desenvolvimento de resistência aos medicamentos (Liu et al., 2022).

Yang et al (2025) relataram o uso de bacteriófagos para tratar uma infecção pulmonar grave em um idoso de 83 anos, causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, *Klebsiella pneumoniae* multirresistente e *Candida albicans*. O paciente foi tratado com um coquetel de fagos específicos de *P.aeruginosa* e, em 90 dias foi constatado a redução significativa do derrame pleural em ambos os pulmões.

Os fagos podem penetrar em biofilmes e replicar-se no interior das colônias bacterianas, destruindo camadas que geralmente impedem a ação de antibióticos. Esse fato é observado no trabalho de El-Atrees et al (2022) que analisaram a atividade anti-biofilme de bacteriófagos que infectam *Enterococcus faecalis* e, observaram que, os fagos eram capazes de reduzir o biofilme pré-formado (71- 80%), formados (38,02 – 45,7%) reduzindo também as células bacterianas aderidas a cateteres urinários. Esses resultados reforçam o potencial dos fagos não apenas como agentes líticos, mas também como ferramentas eficazes para o controle de biofilmes associados a infecções persistentes e dispositivos médicos.

Apesar disso, bactérias também conseguem se tornar resistentes a fagos através de alguns mecanismos, sendo o mais conhecido o sistema CRISPR-Cas, um sistema imunológico adaptativo que confere resistência a infecções virais. Ao integrar segmentos curtos de genomas virais em seus próprios genomas, bactérias e arqueas desenvolvem uma memória molecular que lhes permite montar uma resposta rápida e direcionada a desafios virais subsequentes, atuando de forma análoga ao sistema imune adaptativo de organismos eucariontes (Navarro et al 2025). Nesse

mesmo contexto, os avanços em engenharia genética vêm permitindo a criação de fagos modificados, capazes de carregar genes líticos adicionais ou sistemas CRISPR-Cas direcionados a genes de resistência, visando superar limitações das aplicações convencionais de fagos, como o crescimento exponencial e a evolução natural, tornando a abordagem ainda mais potente e específica, como foi feito na pesquisa de Song et al. (2023) que, modificaram o fago PHB20, específico de *E.coli*, substituindo uma ORF que codificava uma proteína de fibra de cauda por outra e, constataram que modificado é capaz de infectar tanto o hospedeiro original como novas cepas de *E. coli* resistentes, ampliando o espectro e potencial terapêutico.

Outra linha emergente envolve o desenvolvimento de inibidores de bombas de efluxo, moléculas capazes de bloquear os sistemas de extrusão de antibióticos, restaurando a sensibilidade de cepas resistentes. Compostos naturais, como alcaloides, flavonoides e terpenoides, além de análogos sintéticos, têm demonstrado potencial em inibir complexos RND e ABC, amplamente distribuídos entre bacilos Gram-negativos como a pesquisa de Zhu et al (2025) que, sintetizaram 36 compostos a base de quinolina e os analisaram como potenciais inibidores de bombas de efluxo (EPI's) em cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii* e, constataram que, modificações estruturais na posição C-7 da quinolina são cruciais para a inibição da bomba AdeFGH, principal alvo identificado. Além disso, a presença de bromo, anéis heteroaromáticos e átomos de nitrogênio favoreceu interações hidrofóbicas estáveis com o sítio ativo da bomba, resultando em uma redução significativa da concentração inibitória mínima (CIM) de antibióticos como o cloranfenicol. Esses compostos não apresentaram toxicidade relevante nem interferiram no crescimento bacteriano, reforçando seu potencial como adjuvantes terapêuticos promissores no combate a cepas multirresistentes de *A. baumannii*.

A fagoterapia vem sendo aplicada com sucesso em diversos países, com destaque para Geórgia e Polônia. Na Geórgia, o tradicional Instituto Eliava, em Tbilisi, mantém o foco em uso clínico contínuo de bacteriófagos, isolados ou combinados com antibióticos, no tratamento de infecções crônicas de feridas, osteomielites e infecções pulmonares (Dadiani, 2024). A Polônia foi um dos países que não abandonou a fagoterapia com o surgimento da penicilina e, atualmente é considerada um modelo em terapias fágicas; em 2005, inaugurou a primeira Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com o foco em fagoterapia eticamente aprovada na Europa, essa UTI recebeu o nome de instituto Hirszfeld que, até o momento, já tratou mais de 700 pacientes com o uso de fagos (Zaczek et al., 2020).

Por fim, abordagens genéticas e imunoterapêuticas, como o uso de sistemas baseados em CRISPR-Cas para deletar genes de resistência ou modular a expressão de fatores de virulência, têm mostrado resultados promissores em modelos experimentais. Jia et al (2024) forneceram plasmídeos CRISPR/Cas9 a *P.aeruginosa*

e *A.baumannii*, que são bactérias multirresistentes, carregado por vesículas híbridas catiônicas biomiméticas (BCVs) preparadas a partir de lipídios catiônicos e derivados homólogos de membrana bacteriana e, observaram uma alta eficiência bactericida pelo modelo.

Existem relatos de uma empresa na Alemanha voltadas para o desenvolvimento tecnológico que, desenvolveu, no ano de 2023, uma pesquisa voltada para a terapia fágica baseada em CRISPR visando *Escherichia coli* no trato gastrointestinal, a pesquisa estava em fase clínica 1 e, contou com 36 voluntários. A empresa desenvolveu o medicamento SNIPR001 que é um coquetel contendo quatro bacteriófagos modificados a partir de CRISPR/Cas e, técnica utilizada para garantir a especificidade em *E.coli* incluindo cepas multirresistentes. O medicamento foi formulado pensando em tratar seres humanos com cânceres hematológicos passando por transplantes de células tronco e que são susceptíveis a infecções. Nesta a pesquisa o foco era verificar o perfil de segurança e a farmacodinâmica do medicamento. Constataram que, o medicamento é tolerável pelo organismo por sete dias quando administrados por via oral, apresentando apenas leves efeitos colaterais com capacidade de reduzir numericamente a contagem de *E.coli* no intestino (Chris Dall., 2023).

Somadas às políticas globais de vigilância, controle de infecções e uso racional de antibióticos, essas estratégias representam a fronteira da medicina antimicrobiana contemporânea.

CONCLUSÃO

A resistência microbiana em bactérias Gram-negativas se tornou um dos fenômenos mais alarmantes da atualidade, configurando uma crise global de saúde pública que ameaça reverter décadas de avanços terapêuticos. O aumento da incidência de cepas multirresistentes junto à escassez de novos antimicrobianos eficazes, tem transformado infecções que eram tratáveis em desafios clínicos de elevada complexidade e mortalidade. A combinação entre modelamento genético, mecanismos adaptativos e disseminação horizontal de genes de resistência favorece o rápido surgimento de cepas resistentes, que se alastram com facilidade em ambientes hospitalares, comunitários e agropecuários.

Os principais mecanismos de resistência observados nas bactérias Gram- negativas, como a produção de beta lactamases de amplo espectro, a superexpressão de bombas de efluxo, a formação de biofilmes e a modificação de alvos moleculares, representam sistemas altamente eficientes de defesa e resistência, proporcionando a essas bactérias, a habilidade de neutralizar a ação de múltiplos fármacos simultaneamente. A análise de patógenos de relevância clínica, como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* e *Enterobacter hormaechei*, evidencia

não apenas a diversidade de mecanismos moleculares envolvidos, mas também a capacidade dessas espécies em se adaptar em diferentes ambientes e persistirem em condições adversas.

Em face deste cenário, o enfrentamento da resistência bacteriana exige diferentes e novas abordagens, que envolvam tanto a inovação científica quanto o uso racional dos recursos terapêuticos disponíveis. O desenvolvimento de terapias alternativas, como a fagoterapia, o uso de inibidores de bombas de efluxo, os compostos antivirulência e as ferramentas de edição genética baseadas no sistema CRISPR-Cas, mostram-se como uma das frentes potencialmente promissoras em restaurar a sensibilidade de cepas resistentes e ampliar o arsenal antimicrobiano. Em consonância, estratégias de prevenção, como o controle rigoroso de infecções hospitalares, a vigilância epidemiológica, a educação sanitária e a restrição do uso de antibióticos em humanos e animais, são essenciais para conter a disseminação global dos genes de resistência.

Conclui-se que, compreender e monitorar os mecanismos de resistência em bactérias Gram-negativas é fundamental não apenas para o manejo clínico adequado das infecções, mas também para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde que assegurem o uso sustentável dos antimicrobianos. O futuro do combate às superbactérias depende de uma aliança entre pesquisa científica, inovação tecnológica e responsabilidade social, de modo a garantir que o avanço da resistência não ultrapasse a capacidade humana de enfrentá-la.

REFERÊNCIAS

ASHURST, J. V.; DAWSON, A. Pneumonia por *Klebsiella*. [Atualizado em 20 de julho de 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/>. Acesso em: 15 out. 2025.

BARRIOS-VILLA, E. et al. Comparative genomics of a subset of Adherent/Invasive *Escherichia coli* strains isolated from individuals without inflammatory bowel disease. *Genomics*, Amsterdam, v. 112, n. 2, p. 1813-1820, mar. 2020. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.10.013. Acesso em: 15 out. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resistência aos antimicrobianos é coisa séria! Brasília: Anvisa, 19 nov. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/resistencia-aos-antimicrobianos-e-coisa-seria>. Acesso em: 15 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual técnico de diagnóstico laboratorial de *Salmonella* spp. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_d. Acesso em: 15 out. 2025.

CENTELEGHE, I. et al. *Klebsiella pneumoniae* survives on surfaces as a dry biofilm. *Am J Infect Control*, St. Louis, v. 51, n. 10, p. 1157-1162, out. 2023. DOI: 10.1016/j.ajic.2023.02.009. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36907360. Acesso em: 15 out. 2025.

CHAGAS, A. L. D. et al. Co-Infection of SARS-CoV-2 and *Klebsiella pneumoniae*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*, Basel, v. 14, n. 11, p. 1149, 30 maio 2024. DOI: 10.3390/diagnostics14111149. PMID: 38893674; PMCID: PMC11171625. Acesso em: 15 out. 2025.

CHELLAPANDI, K. et al. Diffusely Adherent *E. coli* Burden in Low Socio-Economic Pediatric Population. *J. Med. Bacteriol.*, v. 8, p. 44–55, 2019. Acesso em: 15 out. 2025.

DADIANI, M. Experience of Eliava Phage Therapy Center in the treatment of respiratory infections. In: THE ERS CONGRESS 2024, Vienna. [2024]. Disponível em: https://channel-ersnet-org.translate.goog/media-113234-experience-of-eliava-phage-therapy-center-in-the-treatment-of-respiratory-infections?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt-BR&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc. Acesso em: 15 out. 2025.

DALL, C. CRISPR-based phage therapy shows promise in first human trial. CIDRAP, Minneapolis, maio 2023. Disponível em: https://www.cidrap-umn-edu.translate.goog/antimicrobial-stewardship/crispr-based-phage-therapy-shows-promise-first-human-trial?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt-BR&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc. Acesso em: 15 out. 2025.

DIAS, R. C. et al. Analysis of the virulence profile and phenotypic features of typical and atypical enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC) isolated from diarrheal patients in Brazil. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, Lausanne, v. 10, p. 144, 2020. Acesso em: 15 out. 2025.

DIGGLE, S. P.; WHITELEY, M. Microbe Profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiology*, v. 166, n. 1, p. 30–33, 10 out. 2019. DOI: 10.1099/mic.0.000860. Acesso em: 8 out. 2025.

DONNENBERG, M. *Escherichia coli: Pathotypes and Principles of Pathogenesis*. New York, NY, USA: Academic Press, 2013. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=wcwJFjhPwC&oi=fnd&pg=PP1&ots=JCBPTGacvs&sig=Vle24a7IWL5KihAVg4bXhPXLdbg&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 15 out. 2025.

DUMANCAS, G. Penicillins. In: LAGE, T. C. (ed.). *Encyclopedia of Food Safety*. Waltham: Academic Press, 2014. p. 433-437. DOI: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00764-8. Acesso em: 15 out. 2025.

EL-ATREES, D. M. et al. Caracterização e atividade antibiofilme de bacteriófagos contra isolados de *Enterococcus faecalis* do trato urinário. *Sci Rep*, London, v. 12, p. 13048, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-17275-z. Acesso em: 14 out. 2025.

ELSHAMY, A. A.; ABOSHANAB, K. M. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future science OA*, London, v. 6, n. 3, FSO438, 2020. DOI: 10.2144/fsoa-2019-0098. Acesso em: 14 out. 2025.

FANG, Y. et al. Genomic Characteristics of a Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Co-Carrying blaNDM-5 and blaKPC-2 Capsular Type KL25 Recovered from a County Level Hospital in China. *Infect Drug Resist*, Auckland, v. 17, p. 3979- 3987, 14 set. 2024. DOI: 10.2147/IDR.S479560. Acesso em: 14 out. 2025.

FERREIRA. OMS estima que a partir de 2050 superbactérias irão matar mais que cânceres. OlharDigital, 2024. Disponível em: <https://olhardigital.com.br/2024/07/24/medicina-e-saude/oms-estima-que-a-partir-de-2050-superbacterias-irao-matar-mais-que-canceres/>. Acesso em: 10 out. 2025.

FERREIRA, C. M. et al. Whole-Genome Analysis of Extensively Drug-Resistant *Enterobacter hormaechei* Isolated from a Patient with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Genes*, Basel, v. 15, n. 6, p. 814, 20 jun. 2024. DOI: 10.3390/genes15060814. Acesso em: 15 out. 2025.

FLECKENSTEIN, J. M.; KUHLMANN, F. M. Enterotoxigenic *Escherichia coli* Infections. *Curr Infect Dis Rep*, v. 21, n. 9, 2019. DOI: 10.1007/s11908-019-0665-x. Acesso em: 15 out. 2025.

GAURAV, A. et al. Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors. *Microbiology (Reading, England)*, Reading, v. 169, n. 5, 001333, 2023. DOI: 10.1099/mic.0.001333. Acesso em: 8 out. 2025.

GIANNELA, R. A. *Salmonella*. In: BARÃO, S. (ed.). *Microbiologia Médica*. 4. ed. Galveston (TX): Seção Médica da Universidade do Texas em Galveston, 1996. Cap. 21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8435/>. Acesso em: 9 out. 2025.

GODMER, A. et al. Revisiting Species Identification within the *Enterobacter cloacae* Complex by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. *Microbiology Spectrum*, Washington, v. 9, n. 1, 3 set. 2021. DOI: 10.1128/spectrum.00661-21. Acesso em: 10 out. 2025.

GONÇALVES, B. S.; GOULART, N. S. S. Principais aspectos de *Pseudomonas aeruginosa* - Revisão Bibliográfica. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, 2021. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/1554/1/REPOSIT%C3%93RIO%20-%20TCC%20Bianca%20e%20Na%C3%A1lia%202021%201.pdf>. Acesso em: 5 out. 2025.

GRYGLEWSKI, R. W.; CHLIPAŁA, M. *Salmonella Typhi* - historical perspective of discovery and forgotten contribution of Polish anatomopathology. *Folia Med Cracov, Cracóvia*, v. 60, n. 1, p. 25-32, 2020. DOI: 10.24425/fmc.2020.133483. PMID: 32658209. Acesso em: 5 out. 2025.

GUERRA, M. E. S. et al. *Klebsiella pneumoniae* Biofilms and Their Role in Disease Pathogenesis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, Lausanne, v. 12, 877995, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.877995. Acesso em: 6 out. 2025.

GUIMARÃES et al. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-674, 2010. DOI: 10.1590/S0100-40422010000300035. Acesso em: 5 out. 2025.

HAIDAR, A. et al. Biofilm formation and antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *The Microbe*, v. 3, 100078, 2024. DOI: 10.1016/j.microb.2024.100078. Acesso em: 7 out. 2025.

HUANG, Y. et al. Phenotypic and Genomic Characterization of ST133 Siderophore- Encoding Extensively Drug-Resistant *Enterobacter hormaechei*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, v. 67, n. 4, 15 mar. 2023. DOI: 10.1128/aac.01737-22. Acesso em: 6 out. 2025.

HUSNA, A. et al. Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. *Biomedicines*, Basel, v. 11, n. 11, 2937, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11112937. Acesso em: 15 out. 2025.

IDALIA, V.-M. N.; BERNARDO, F. *Escherichia coli* as a Model Organism and Its Application in Biotechnology. In: *Escherichia coli* as a Model Organism. InTech, 2017. DOI: 10.5772/67306. Acesso em: 10 out. 2025.

INCIR, İ.; KAPLAN, Ö. *Escherichia coli* as a versatile cell factory: Advances and challenges in recombinant protein production. *Protein Expression and Purification*, San Diego, v. 219, 106463, jul. 2024. DOI: 10.1016/j.pep.2024.106463. Acesso em: 11 out. 2025.

JAHAN, F. et al. The Complex Mechanism of the *Salmonella typhi* Biofilm Formation That Facilitates Pathogenicity: A Review. *International journal of molecular sciences*, Basel, v. 23, n. 12, 6462, 2022. DOI: 10.3390/ijms23126462. Acesso em: 11 out. 2025.

JIA, X. et al. Gene editing tool-loaded biomimetic cationic vesicles with highly efficient bacterial internalization for in vivo eradication of pathogens. *J Nanobiotechnology*, London, v. 22, n. 1, 787, 22 dez. 2024. DOI: 10.1186/s12951-024-03065-4. Acesso em: 15 out. 2025.

KANG, D. et al. Pyoverdine, a siderophore from *Pseudomonas aeruginosa*, translocates into *C. elegans*, removes iron, and activates a distinct host response. *Virulence*, Londres, v. 9, n. 1, p. 804-817, 31 dez. 2018. DOI: 10.1080/21505594.2018.1449508. Acesso em: 5 out. 2025.

KASMAN, L. M.; PORTER, L. D. Bacteriófagos. [Atualizado em 26 de setembro de 2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2025. Disponível em: https://www.ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK493185/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt-BR&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc. Acesso em: 15 out. 2025.

KIM, D. et al. Structural Insights for β -Lactam Antibiotics. *Biomolecules & therapeutics*, Seul, v.31, n.2, p.141–147, 2023. DOI: 10.4062/biomolther.2023.008. Acesso em: 15 out. 2025.

LAGERQVIST, N. et al. Outbreak of gastroenteritis highlighting the diagnostic and epidemiological challenges of enteroinvasive *Escherichia coli*, County of Halland, Sweden, November 2017. *Eurosurveillance*, Solna, v. 25, 1900466, 2020. Acesso em: 14 out. 2025.

LEIGHTON, E. A. et al. A Multidrug-Resistant Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Enterobacter hormaechei* Strain from Mixed Sprouts. *Current Microbiology*, New York, v. 81, n. 5, 9 abr. 2024. DOI: 10.1007/s00284-024-03663-3. Acesso em: 13 out. 2025.

LEPE, J. A.; MARTÍNEZ-MRTÍNEZ, L. Resistance mechanisms in Gram-negative bacteria. *Medicina Intensiva (English Edition)*, Barcelona, v. 46, n. 7, p. 392–402, jul. 2022. DOI: 10.1016/j.medine.2022.05.004. Acesso em: 12 out. 2025.

LI, J. et al. The Global Burden of *Klebsiella pneumoniae*-Associated Lower Respiratory Infection in 204 Countries and Territories, 1990–2021: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *PLoS One*, São Francisco, v. 20, n. 5, e0324151, 2025. DOI: 10.1371/journal.pone.0324151. Acesso em: 12 out. 2025.

LIAO, W. et al. High prevalence of colistin resistance and *mcr-9/10* genes in *Enterobacter* spp. in a tertiary hospital over a decade. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 59, n. 5, 106573, maio 2022. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106573. Acesso em: 15 out. 2025.

LIU, C. et al. Phage-Antibiotic Therapy as a Promising Strategy to Combat Multidrug-Resistant Infections and to Enhance Antimicrobial Efficiency. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, Basel, v. 11, n. 5, 570, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11050570. Acesso em: 15 out. 2025.

LIU, H. Y.; PRENTICE, E. L.; WEBBER, M. A. Mecanismos de resistência antimicrobiana em biofilmes. *npj Antimicrob Resist*, Londres, v. 2, 27, 2024. DOI: 10.1038/s44259-024-00046-3. Acesso em: 13 out. 2025.

LOGAN, L. K. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: An Emerging Problem in Children. *Clinical Infectious Diseases*, Oxford, v. 55, n. 6, p. 852–859, 14 jun. 2012. DOI: 10.1093/cid/cis543. Acesso em: 14 out. 2025.

MARTIN, R. M.; BACHMAN, M. A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*, Lausanne, v. 8, 4, 22 jan. 2018. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004. Acesso em: 15 out. 2025.

MARTYNA CIESLIK et al. Fighting biofilm: bacteriophages eliminate biofilm formed by multidrug-resistant *Enterobacter hormaechei* on urological catheters. *Medical Microbiology and Immunology*, Berlin, v. 214, n. 1, 3 jul. 2025. DOI: 10.1007/s00430-025-00844-0. Acesso em: 15 out. 2025.

MENA, K. D.; GERBA, C. P. Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Berlin, v. 201, p. 71-115, 2009. DOI:10.1007/978-1-4419-0032-6_3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484589/>. Acesso em: 17 out. 2025.

MEREDITH, T. A. Chapter 133 - Vitrectomy for Infectious Endophthalmitis. In: RYAN, S. J. (ed.). *Retina (Fourth Edition)*. v. 3. Philadelphia: Mosby, 2006. p. 2255- 2275. DOI: 10.1016/B978-0-323-02598-0.50139-7. Acesso em: 8 out. 2025.

MEZZATESTA, M. L.; GONA, F.; STEFANI, S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiology*, London, v. 7, n. 7, p. 887–902, jul. 2012. DOI: 10.2217/fmb.12.61. Acesso em: 8 out. 2025.

MILLER, E. L. The penicillins: a review and update. *J Midwifery Womens Health*, Washington, v. 47, n. 6, p. 426-34, nov.-dez. 2002. DOI: 10.1016/s1526- 9523(02)00330-6. Acesso em: 10 out. 2025.

MIRANDA, S. W. et al. *Pseudomonas aeruginosa* Quorum Sensing. *Adv Exp Med Biol*, New York, v. 1386, p. 95–115, 2022. DOI: 10.1007/978-3-031-08491-1. Acesso em: 7 out. 2025.

MORA-OCHOMOGO, M.; LOHANS, C. T. β -Lactam antibiotic targets and resistance mechanisms: from covalent inhibitors to substrates. *RSC medicinal chemistry*, v. 12, n. 10, p. 1623–1639, 2021. DOI: 10.1039/d1md00200g. Acesso em: 15 out. 2025.

Mohammadzadeh R. et al. Emerging Therapeutic Strategies to Combat Antimicrobial Resistance in the Post-Antibiotic Era. *Journal of Basic Microbiology*. ed.70070,v.1, p.1-23.2025. doi: 10.1002/jobm.70070. Acesso em: 17 out. 2025. NAVARRO, C. et al. CRISPR-Cas Systems: A Functional Perspective and Innovations. *Int J Mol Sci*, Basel, v. 26, n. 8, 3645, 12 abr. 2025. DOI: 10.3390/ijms26083645. Acesso em: 15 out. 2025.

NASROLLAHIAN, S. et al. A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of *E. coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Lausanne, v. 14, 1387497, 2024. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1387497. Acesso em: 15 out. 2025.

NIRWATI, H. et al. Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. *BMC Proc*, London, v. 13, Supl. 11, 20, 16 dez. 2019. DOI: 10.1186/s12919-019-0176-7. Acesso em: 15 out. 2025.

O'HARA, C. M. et al. *Enterobacter hormaechei*, a new species of the family Enterobacteriaceae formerly known as enteric group 75. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 27, n. 9, p. 2046–2049, 1989. DOI: 10.1128/jcm.27.9.2046-2049.1989.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. O que é resistência antimicrobiana e por que ela é uma ameaça crescente?. Nova York: ONU, 14 nov. 2023. Disponível em: <https://www.unep.org/pt-br/noticias-e-reportagens/reportagem/o-que-e-resistencia-antimicrobiana-e-por-que-ela-e-uma-ameaca>. Acesso em: 5 out. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Lista de patógenos bacterianos prioritários da OMS, 2024: Patógenos bacterianos de importância para a saúde pública para orientar a pesquisa, o desenvolvimento e as estratégias para prevenir e controlar a resistência antimicrobiana. Genebra: OMS, 17 maio 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>. Acesso em: 5 out. 2025.

PAKBIN, B. et al. Virulence Factors of Enteric Pathogenic *Escherichia coli*: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 22, n. 18, 9922, 2021. DOI: 10.3390/ijms22189922. Acesso em: 12 out. 2025.

PARIYAR, M. et al. Beta-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacterial Isolates Among the Patients Attending a Tertiary Care Hospital, Kathmandu, Nepal. *Microbiol Insights*, Thousand Oaks, v. 16, 11786361221150761, 24 jan. 2023. DOI: 10.1177/11786361221150761. Acesso em: 15 out. 2025.

PERAULT, A. I. et al. *Enterobacter hormaechei* replaces virulence with carbapenem resistance via porin loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Washington, v. 122, n. 8, 20 fev. 2025. DOI: 10.1073/pnas.2414315122. Acesso em: 15 out. 2025.

PIETER DE MAAYER et al. Pan-genome analysis of the *Enterobacter hormaechei* complex highlights its genomic flexibility and pertinence as a multidrug resistant pathogen. *BMC Genomics*, London, v. 26, n. 1, 26 abr. 2025. DOI: 10.1186/s12864-025-11590-1. Acesso em: 15 out. 2025.

PROUTY, A. M.; SCHWESINGER, W. H.; GUNN, J. S. Biofilm Formation and Interaction with the Surfaces of Gallstones by *Salmonella* spp. *Infect Immun*, Washington, v. 70, n. 5, p. 2640–2649, 2002. DOI: 10.1128/iai.70.5.2640-2649.2002. Acesso em: 15 out. 2025.

RAMIREZ, D.; GIRON, M. *Enterobacter* Infections. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 26 jun. 2023. PMID: 32644722. Acesso em: 15 out. 2025.

RIWU, K. H. P. et al. A review: Virulence factors of Klebsiella pneumonia as emerging infection on the food chain. *Vet World*, v. 15, n. 9, p. 2172-2179, set. 2022. DOI: 10.14202/vetworld.2022.2172-2179. Acesso em: 15 out. 2025.

SALIMIY AN RIZI, K. et al. Clinical and pathogenesis overview of Enterobacter infections. *Reviews in Clinical Medicine, Mashhad*, v. 6, n. 4, p. 146–154, 16 fev. 2020. DOI: 10.22038/rcm.2020.44468.1296. Acesso em: 15 out. 2025.

SALMOND, G.; FINERAN, P. Um século do fago: passado, presente e futuro. *Nat Rev Microbiol*, London, v. 13, p. 777–786, 2015. DOI: 10.1038/nrmicro3564. Acesso em: 15 out. 2025.

SCHADICH, E. et al. Role of Salmonella Typhi Vi Antigen and Secretory Systems on Immune Response. *Current Pharmaceutical Design*, v. 22, p. 6251-6260, 2016. DOI: 10.2174/1381612822666160829142308. Acesso em: 15 out. 2025.

SEKAR, P. et al. AcrAB-TolC Efflux Pump Mediated Resistance to Carbapenems among Clinical Isolates of Enterobacteriaceae. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, v. 16, n. 3, p. 1982–1989, 17 ago. 2022. DOI: 10.22207/JPAM.16.3.48. Acesso em: 15 out. 2025.

Silva, Tacilene Luiza. ATIVIDADE SINÉRGICA DO TIMOL E AGENTESANTIMICROBIANOS FRENTE À *Pseudomonas aeruginosa* MULTIRRESISTENTE E SEUS EFEITOS SOBRE A BIOSÍNTESE DE BIOFILME E PIOCIANINA.

Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, Pernambuco, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/16574/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Tacilene%20Luzia%20Silva.pdf>. Acesso em: 15 de outubro de 2025.

SIVANANDY, P. et al. Uma revisão sistemática de surtos recentes e da eficácia e segurança de medicamentos usados para tratar várias infecções por Salmonella. *ScienceDirect*, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772707624001851>. Acesso em: 15 out. 2025.

SONG, J. et al. Phage Engineering for Targeted Multidrug-Resistant Escherichia coli. *Int. J. Mol. Sci., Basel*, v. 24, n. 3, 2459, 2023. DOI: 10.3390/ijms24032459. Acesso em: 15 out. 2025.

JOHN, A. ST. et al. Capsular Polysaccharide Is Essential for the Virulence of the Antimicrobial-Resistant Pathogen Enterobacter hormaechei. *mBio*, Washington, v. 14, n. 2, e0259022, 25 abr. 2023. DOI: 10.1128/mbio.02590-22. Acesso em: 15 out. 2025.

WELINDER-OLSSON, C.; KAIJSER, B. Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC). *Scand. J. Infect. Dis.*, v. 37, p. 405–416, 2005.

WENGER, P. et al. An Outbreak of *Enterobacter hormaechei* Infection and Colonization in an Intensive Care Nursery. *Infect Control Hosp Epidemiol*, Cambridge, v. 24, n. 6, p. 1243–1244, 1 jun. 1997. DOI: 10.1086/513650. Acesso em: 15 out. 2025.

WHO. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Genebra: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>. Acesso em: 15 out. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimicrobial resistance. Genebra: WHO, 19 set. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 7 out. 2025.

YANG, S.-C et al. Current pathogenic *Escherichia coli* foodborne outbreak cases and therapy development. *Archives of Microbiology*, v. 199, p. 811–825, 2017. DOI: 10.1007/s00203-017-1393-y. Acesso em: 10 out. 2025.

YANG, Y. et al. Relato de caso de terapia com bacteriófagos para o tratamento de infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos. *Sci Rep*, London, v. 15, 33512, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-17510-3. Acesso em: 15 out. 2025.

YEH, T.-K. et al. Antibiotic resistance in *Enterobacter hormaechei*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 60, n. 4, 106650, out. 2022. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106650. Acesso em: 15 out. 2025.

ZACZEK, M. et al. Phage Therapy in Poland – a Centennial Journey to the First Ethically Approved Treatment Facility in Europe. *Front. Microbiol.*, Lausanne, v. 11, 1056, 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01056. Acesso em: 15 out. 2025.

ZENG, X.; LIN, J. Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria. *Frontiers in microbiology*, Lausanne, v. 4, 128, 2013. Acesso em: 15 out. 2025.

ZHOU, X. et al. Analysis of Efflux Pump Contributions and Plasmid-Mediated Genetic Determinants in Ciprofloxacin-Resistant *Salmonella*. *Pathogens* (Basel, Switzerland), Basel, v. 13, n. 12, 1126, 2024. DOI: 10.3390/pathogens13121126. Acesso em: 15 out. 2025.

ZHU, Y. et al. *ACS Infectious Diseases* 2025 11 (3), 626-638. DOI: 10.1021/acsinfecdis.4c00705. *ACS Infectious Diseases*, Washington, v. 11, n. 3, p. 626-638, 2025. DOI: 10.1021/acsinfecdis.4c00705. Acesso em: 15 out. 2025.

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA SALA DE RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTÉSICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O IMPACTO NA SEGURANÇA DO PACIENTE

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516108>

Adriana de Amaral Mandicaju

Bruna Boniatti

Dayanne Klein Pastoriza

Fernanda Schnath

Márcia Bueno da Silva

Tatiane Costa de Melo

RESUMO: **Introdução:** A segurança do paciente na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (RPA) é um pilar crítico dos cuidados perioperatórios. A Inteligência Artificial (IA) tem se apresentado como uma tecnologia promissora para aprimorar o monitoramento, a tomada de decisão e a gestão de riscos nesse ambiente. **Objetivo:** Analisar e sintetizar as evidências científicas publicadas entre 2020 e 2025 sobre o impacto da IA na segurança do paciente na RPA. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science, utilizando os descritores e termos como *Inteligência Artificial*, *Segurança do Paciente*, *Unidade de Recuperação Pós Anestésica* e *Enfermagem*. Foram incluídos estudos publicados entre 2020 e 2025. A avaliação de qualidade dos artigos foi construída de forma independente por dois revisores. **Resultados:** Foram identificados dez estudos elegíveis agrupados em categorias temáticas, como monitoramento preditivo, detecção de eventos adversos e suporte à decisão clínica. Os resultados mostram que a IA pode aprimorar consideravelmente a segurança do paciente na RPA, especialmente na prevenção de complicações como hipotensão, hipoxemia e atraso na detecção de deterioração clínica. No entanto, foram observados desafios relacionados à validação em ambientes reais, questões éticas e aceitação pelos profissionais de enfermagem. **Conclusões:** A IA possui um potencial considerável para

aumentar a segurança do paciente na RPA. Embora existam benefícios evidentes, sua integração na prática clínica requer uma abordagem cautelosa, focada na validação rigorosa dos sistemas e na capacitação da equipe de enfermagem.

PALAVRAS-CHAVE: Inteligência Artificial; Segurança do Paciente; Sala de Recuperação Pós-Anestésica; Enfermagem; Revisão Sistemática.

Artificial Intelligence in the Post-Anesthesia Recovery Room: A Systematic Review on the Impact on Patient Safety

ABSTRACT: Introduction: Patient safety in the Post-Anesthesia Recovery Room (PACU) is a critical pillar of perioperative care. Artificial Intelligence (AI) has emerged as a promising technology to enhance monitoring, decision-making, and risk management in this environment. **Objective:** To analyze and synthesize the scientific evidence published between 2020 and 2025 regarding the impact of AI on patient safety in the PACU. **Methods:** A systematic review of the literature was conducted using the PubMed, SciELO, Scopus, and Web of Science databases, utilizing descriptors and terms such as Artificial Intelligence, Patient Safety, Post-Anesthesia Recovery Unit, and Nursing. Studies published between 2020 and 2025 were included. The quality assessment of the articles was conducted independently by two reviewers. **Results:** Ten eligible studies were identified and grouped into thematic categories, such as predictive monitoring, adverse event detection, and clinical decision support. The results show that AI can significantly enhance patient safety in the PACU, particularly in preventing complications such as hypotension, hypoxemia, and delays in detecting clinical deterioration. However, challenges related to validation in real-world settings, ethical issues, and acceptance by nursing professionals were noted. **Conclusions:** AI holds considerable potential to improve patient safety in the PACU. While there are clear benefits, its integration into clinical practice requires a cautious approach, focusing on rigorous validation of systems and training for the nursing team.

KEYWORDS: Artificial Intelligence; Patient Safety; Post-Anesthesia Care Unit; Nursing; Systematic Review.

INTRODUÇÃO

A Sala de Recuperação Pós-Anestésica (RPA) é uma área de alta complexidade, onde os pacientes permanecem sob monitoramento intensivo após procedimentos cirúrgicos. A segurança do paciente nesse período depende da vigilância contínua da equipe de enfermagem para detectar e intervir rapidamente em eventos adversos. A rápida deterioração do quadro clínico pode ocorrer, e a IA tem sido explorada como uma ferramenta para aprimorar essa vigilância.

O papel da IA na saúde tem crescido exponencialmente, impulsionado por avanços em *machine learning* e análise de grandes volumes de dados. Na RPA, os algoritmos de IA podem processar dados de sinais vitais, prontuários eletrônicos e outros parâmetros clínicos em tempo real, fornecendo alertas preditivos sobre riscos iminentes.

O objetivo desta revisão sistemática é analisar a literatura publicada entre 2020 e 2025 para responder à questão: **“Qual o impacto da aplicação da Inteligência Artificial na segurança do paciente na Sala de Recuperação Pós-Anestésica?”**

MÉTODOS

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que investigaram a aplicação de tecnologias de IA em ambientes de cuidados pós-anestésicos, com foco na segurança do paciente, e publicados entre janeiro de 2020 e setembro de 2025.

Estratégia de busca

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science. A estratégia de busca utilizou uma combinação dos seguintes termos: (“Artificial Intelligence” OR “AI”) AND (“patient safety”) AND (“PACU” OR “Post-Anesthesia Care Unit”) AND (“nursing”).

Seleção e extração de dados

Os artigos foram selecionados em duas fases: triagem por título e resumo, e posterior leitura do texto completo. A extração de dados incluiu o objetivo do estudo, tipo de IA utilizada, intervenção, resultados de segurança do paciente e percepção dos profissionais de enfermagem.

RESULTADOS

A pesquisa identificou um total de 23 artigos, dos quais dez foram considerados elegíveis para análise. As principais categorias temáticas dos resultados foram:

- 1. Monitoramento preditivo e alerta precoce:** Diversos estudos relataram o uso de algoritmos de *machine learning* para prever a deterioração clínica de pacientes na RPA, alertando a equipe sobre potenciais riscos de forma proativa.

2. **Identificação de eventos adversos:** Sistemas de IA baseados em Processamento de Linguagem Natural (PLN) foram utilizados para analisar prontuários eletrônicos e identificar erros de medicação ou outras ocorrências que possam comprometer a segurança do paciente.
3. **Suporte à decisão clínica:** Sistemas de IA oferecem recomendações baseadas em evidências para auxiliar o enfermeiro na tomada de decisões complexas, otimizando o manejo do paciente na RPA.
4. **Desafios e perspectivas da enfermagem:** Estudos mostraram que, embora a IA seja vista como benéfica para a segurança e para otimizar o fluxo de trabalho, os enfermeiros expressam preocupações com a confiabilidade, a sobrecarga de alertas e a necessidade de treinamento contínuo.

DISCUSSÃO

A adoção da IA na RPA representa uma oportunidade de revolucionar a segurança do paciente, migrando de uma abordagem reativa para uma preditiva. No entanto, a literatura aponta para a necessidade de validar esses sistemas em ambientes clínicos reais e de envolver a equipe de enfermagem no processo de desenvolvimento e implementação. A transparência, a ética e a segurança dos dados são questões críticas que devem ser abordadas.

CONCLUSÃO

A inteligência artificial tem o potencial de fortalecer a segurança do paciente na RPA, especialmente por meio de ferramentas de monitoramento preditivo e suporte à decisão. A enfermagem tem um papel crucial na integração eficaz dessa tecnologia, o que exige capacitação, envolvimento no processo de inovação e garantia de que o cuidado humano continue no centro da assistência. Pesquisas futuras devem se concentrar na validação em larga escala dos sistemas de IA, na avaliação do impacto na carga de trabalho e na percepção dos enfermeiros.

REFERÊNCIAS

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. **Revolução da inteligência artificial: uso na saúde traz novas possibilidades.** Brasil, 2023. <https://bvsmis.saude.gov.br/revolucao-da-inteligencia-artificial-uso-na-saude-traz-novas-possibilidades/>.

FIOCRUZ. **O potencial da inteligência artificial para melhorar a segurança do paciente: uma revisão.** Proqualis, 2021. <https://proqualis.fiocruz.br/artigo/o-potencial-da-inteligencia-artificial-para-melhorar-seguranca-do-paciente-uma-revisao>.

FIOCRUZ. Uso da inteligência artificial para melhorar os resultados de segurança do paciente: uma revisão sistemática da literatura. Proqualis, [S.l.], 2020. <https://proqualis.fiocruz.br/artigo/uso-da-inteligencia-artificial-para-melhorar-os-resultados-de-seguranca-do-paciente-uma>.

HOSSAIN, A. F. et al. Artificial Intelligence in Nursing: Technological Benefits to Nurse's Mental Health and Patient Care Quality. **PMC**, 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11675209/>.

HOSSAIN, A. F. et al. The Impact and Issues of Artificial Intelligence in Nursing Science: A Literature Review. **PMC**, 2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10492460/>.

INSTITUTO CCIH+. **Inteligência Artificial e Segurança do Paciente**. 2024. Disponível em: <https://www.ccih.med.br/inteligencia-artificial-e-seguranca-do-paciente/>. Acesso em: 5 out. 2025.

RONY MKK, Parvin MR, Ferdousi S. Advancing nursing practice with artificial intelligence: enhancing preparedness for the future. *Nurs Open*. 2024;11(1). <https://doi.org/10.1002/nop2.2070>

VENTURA-SILVA, João et al. Artificial Intelligence in the Organization of Nursing Care: A Scoping Review. **Nursing Reports**, v. 14, n. 4, p. 2733-2745, 2024. <https://www.mdpi.com/2039-4403/14/4/202>.

VITORINO, Luciano Magalhães; YOSHINARI JÚNIOR, Gerson H.; LOPES-JÚNIOR, Luis C. Inteligência Artificial na Enfermagem: avanços no julgamento clínico e na tomada de decisão Revista Brasileira de Enfermagem, Brasília, DF, v. 78, n. 4, p. e780401, 2025. <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2025780401pt>

VITORINO LM, Yoshinari Júnior GH. Artificial intelligence as an ally in Brazilian nursing: challenges, opportunities and professional responsibility. *Rev Bras Enferm*. 2023;76(3):e760301. <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2023760301>



O PAPEL DA AMP-ATIVADA PROTEÍNA QUINASE (AMPK) NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: UMA ANÁLISE DA LITERATURA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516109>

Amanda Menezes de Pinho

Nardo da Silva Ouriques

RESUMO: A obesidade é uma condição crônica, multifatorial e crescente problema de saúde pública, associada a doenças metabólicas, cardiovasculares e processos inflamatórios, além de impacto negativo na qualidade de vida. A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) desempenha um papel central na regulação do metabolismo energético, sendo considerada um alvo promissor no tratamento da obesidade. Este estudo realizou uma revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed e BVS, utilizando os descritores, cadastrados no DeCS (Descritores em ciências da saúde), utilizados para busca no BVS em português "Proteínas quinases ativadas por AMP", "Obesidade" e "Tratamento farmacológico" e no PubMed, os descritores em inglês "AMP-Activated Protein Kinases", "Obesity", "Drug Therapy". Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos, disponíveis em texto completo e do tipo revisão, sendo excluídos os duplicados e os que não abordavam o tema. Após a seleção, 10 estudos foram analisados. Os resultados apontam que a ativação da AMPK por fármacos como metformina e liraglutida, bem como por compostos naturais como carotenoides, flavonoides, polidatina e ácido alfa-lipoico, promovem melhora da sensibilidade à insulina, aumento da oxidação de ácidos graxos, redução da lipogênese e atenuação da inflamação associada à obesidade. No entanto, efeitos variáveis em vias centrais e periféricas demonstram que sua modulação é complexa e requer direcionamento específico para maior eficácia clínica. Discute-se ainda a limitação de alguns compostos quanto à biodisponibilidade e a necessidade de estudos clínicos de maior robustez metodológica. Conclui-se que a AMPK representa alvo terapêutico relevante, e sua ativação pode constituir estratégia promissora, integrando abordagens farmacológicas e naturais no manejo da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade, Proteínas quinases ativadas por AMP, Tratamento farmacológico

The Role of AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) in the Treatment of Obesity: A Literature Review

ABSTRACT: Obesity is a chronic, multifactorial condition and a growing public health problem, associated with metabolic, cardiovascular diseases and inflammatory processes, as well as a negative impact on quality of life. The AMP-activated protein kinase (AMPK) plays a central role in the regulation of energy metabolism, being considered a promising target in the treatment of obesity. This study conducted an integrative literature review, searching the PubMed and BVS databases, using the descriptors registered in DeCS (Health Sciences Descriptors), used for searching BVS in Portuguese “AMP-Activated Protein Kinases”, “Obesity” and “Pharmacological Treatment” and in PubMed, the descriptors in English “AMP-Activated Protein Kinases”, “Obesity”, “Drug Therapy.” Articles published in the last 5 years, available in full text and of the review type, were included, while duplicates and those that did not address the topic were excluded. After the selection, 10 studies were analyzed. The results indicate that the activation of AMPK by drugs such as metformin and liraglutide, as well as by natural compounds like carotenoids, flavonoids, polydatin, and alpha-lipoic acid, promotes improved insulin sensitivity, increased fatty acid oxidation, reduced lipogenesis, and attenuation of inflammation associated with obesity. However, variable effects in central and peripheral pathways demonstrate that its modulation is complex and requires specific targeting for greater clinical efficacy. The limitation of some compounds regarding bioavailability and the need for clinical studies with greater methodological robustness are still being discussed. It is concluded that AMPK represents a relevant therapeutic target, and its activation may constitute a promising strategy, integrating pharmacological and natural approaches in the management of obesity.

KEYWORDS: Obesity, AMP-Activated Protein Kinases, Drug Therapy

INTRODUÇÃO

A obesidade tornou-se um dos desafios de saúde pública mais graves do século XXI, afetando milhões de adultos e crianças ao redor do mundo (RAJEEV; MACIVER, 2024). Apresentando uma prevalência global crescente e multifatorial, que inclui fatores genéticos, ambientais, comportamentais e metabólicos (FAGHFOURI et al., 2021). Além disso, contribui significativamente para o desenvolvimento de doenças crônicas como diabetes tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares e alguns tipos

de câncer, além de impactar negativamente na qualidade de vida dos indivíduos (RAJEEV; MACIVER, 2024; DUTTA et al., 2023; NAJAFI et al., 2022; SAIKIA et al., 2025). Nesse contexto, a busca por estratégias terapêuticas eficazes e seguras tem se intensificado, sobretudo na compreensão dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes ao acúmulo de gordura e a resistência à perda de peso (FAGHFOURI et al., 2021; SAIKIA et al., 2025). Entre esses mecanismos, destaca-se a AMP-ativada proteína quinase (AMPK), uma enzima altamente conservada e fundamental na regulação do metabolismo energético (ABOU-SAMRA et al., 2020; SAIKIA et al., 2025). Diversas substâncias, como o metformina e a liraglutida, já demonstraram ativar a AMPK, evidenciando seu papel como alvo terapêutico promissor (DUTTA et al., 2023; ENGIN, 2024; SAIKIA et al., 2025). Portanto, é fundamental realizar uma análise detalhada da literatura científica disponível para consolidar o conhecimento sobre o papel dessa enzima na etiologia e no tratamento da obesidade, identificando não somente os avanços em terapias farmacológicas já estabelecidas, mas também estratégias naturais como abordagens complementares no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas (NAJAFI et al., 2022; LUO et al., 2022; FERREIRA et al., 2023). Este trabalho pretende realizar uma revisão da literatura acerca do papel da AMPK no tratamento da obesidade, destacando os mecanismos de ação, evidências experimentais e potencial terapêutico dessa enzima no combate ao excesso de peso e suas complicações associadas.

MÉTODOS

Para a construção do artigo de revisão foram selecionados diversos artigos científicos nas bases de dados PubMed e BVS. Os descritores, cadastrados no DeCS (Descritores em ciências da saúde), utilizados para busca no BVS em português “Proteínas quinases ativadas por AMP”, “Obesidade”, “tratamento farmacológico” e no Pubmed, os descritores em inglês “AMP-Activated Protein Kinases”, “Obesity”, “Drug Therapy”. Tendo como critérios de inclusão texto completo, publicados nos últimos 5 anos (2020–2025) e revisão de literatura e como critérios de exclusão fuga ao tema e artigos duplicados. Restaram 10 artigos para serem lidos na íntegra e analisados.

RESULTADOS

A busca inicial resultou em 1340 trabalhos, conforme mostrado em figura 1. Após aplicação dos critérios de inclusão: artigos em texto completo, publicados nos últimos cinco anos (2020-2025) e revisões de literatura, permaneceram 5 artigos da BVS e 25 da PubMed. Em seguida, considerando os critérios de exclusão, que abrangeram fuga ao tema e duplicidade, restaram 4 artigos da BVS e 9 da PubMed. Durante a análise comparativa, identificaram-se 3 artigos duplicados entre as

bases, resultando em uma amostra final de 10 estudos selecionados para compor esta revisão integrativa. Nos artigos selecionados, observou-se que a ativação da AMPK está consistentemente associada a efeitos benéficos no tratamento da obesidade, conforme descrito na Tabela 1. A metformina foi destacada em dois estudos, apresentando ação dependente e independente da AMPK, com redução da inflamação, melhora da sensibilidade à insulina, secreção de GLP-1 e controle glicêmico, ainda que com menor efeito sobre perda de peso quando comparada a análogos de GLP-1 (Rajeev; MacIver, 2024; Dutta et al., 2023). Entre os compostos naturais, o ácido alfa-lipoico mostrou potencial em reduzir a ingestão alimentar e ativar a AMPK (Najafi et al., 2022), enquanto a polidatina apresentou impacto no metabolismo glicídico, lipídico e na esteatose hepática, embora precise de validação clínica (Luo et al., 2022). Os carotenoides e flavonoides também foram apontados como ativadores da via, promovendo lipólise, redução da adipogênese e melhora metabólica (Ferreira et al., 2023; Saikia; Talukdar; Dutta, 2025). Além disso, hormônios e proteínas regulatórias como a adiponectina e a Sestrina 2 mostraram efeito positivo sobre o equilíbrio energético e resistência insulínica via ativação da AMPK, sugerindo papel relevante na prevenção da obesidade (Abou-Samra et al., 2020; Gong et al., 2021). De forma geral, os estudos reforçam que a AMPK representa um alvo estratégico ao modular processos como autofagia, lipólise, controle glicêmico e inflamação, configurando-se como uma via promissora para o desenvolvimento de intervenções farmacológicas e naturais no combate ao excesso de peso (Faghfour et al., 2021; Engin, 2024).

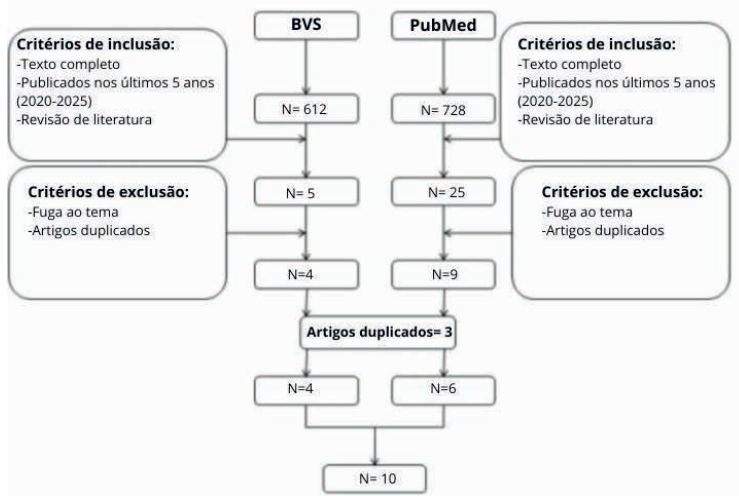


Figura 1. Fluxograma detalhado da metodologia. (Fonte: próprio autor, 2025)

Devika Rajeev, MacIver NJ.2024	A metformina, através de mecanismos dependentes e independentes de AMPK, diminui a inflamação associada à obesidade e oferece efeitos benéficos sobre a disfunção imunológica associada à obesidade no contexto de infecção e autoimunidade.
Najafi N, Mehri S, Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. 2022	Efeitos benéficos do ácido alfa-lipóico (α -LA) na obesidade como a diminuição da biossíntese de colesterol, aumenta a produção de insulina e ativa a AMPK, levando à diminuição da ingestão de alimentos e reduzindo a obesidade.
Faghfour AH, Khajebishak Y, Payahoo L, Faghfuri E, Alivand M. PPAR-gamma agonists.2021	A ativação da AMPK regula processos metabólicos essenciais, estimulando a degradação de lipídios, a autofagia e a sensibilidade à insulina. Sua modulação reduz inflamação e disfunção mitocondrial, favorece a queima de gordura e eleva o gasto energético, configurando-se como estratégia promissora para prevenção e tratamento da obesidade.
Abou-Samra M, Selvais CM, Dubuisson N, Brichard SM.2020	Apesar da Adiponectina (ApN) ser secretada pelos adipócitos, ela é um hormônio que possui propriedades benéficas, como diminuição da atrofia muscular, aumento a sensibilidade à insulina devido ao seu efeito anti-inflamatório, queima de gordura e ativação das vias da AMPK.
Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, et al. 2023	A metformina atua principalmente pela ativação da AMPK, favorecendo perda de peso, maior sensibilidade à insulina, secreção de GLP-1 e controle glicêmico. Contudo, sua redução ponderal é menor quando comparada aos análogos de GLP-1.
Engin A.2024	A ativação da AMPK configura-se como estratégia promissora contra a obesidade, ao melhorar o controle glicêmico, reduz a adiposidade e atenua estresse oxidativo e do retículo endoplasmático, associados à resistência insulínica. Dessa forma, fármacos como a metformina e outras abordagens que estimulam essa via mostram-se alternativas eficazes na prevenção e tratamento de disfunções metabólicas.
Luo J, Chen S, Wang L, Zhao X, Piao C. 2022	A Polidatina (PD), derivado do Resveratrol, possui diversos efeitos em doenças metabólicas, como aumentar a secreção de insulina, reduzindo sua resistência, regular o metabolismo de glicose e lipídios e reduzir a esteatose hepática. A PD poderia prevenir a hiperlipidemia reduzindo os lipídios no sangue e melhorando o metabolismo dos ácidos biliares. Mais estudos em humanos são necessários para comprovar seus benefícios.

Ferreira YAM, Jamar G, Estadella D, Pisani LP. 2023	A ativação da AMPK regula o metabolismo energético e favorece a queima de gordura, sendo promissora no tratamento da obesidade. Carotenoides presentes em frutas e vegetais podem ativar essa via, reduzindo adipogênese, inflamação e estimulando lipólise, embora estudos clínicos ainda sejam necessários para confirmar seus efeitos duradouros.
Gong L, Wang Z, Wang Z, Zhang Z.2021	A Sestrina2 atua na regulação metabólica pela ativação da AMPK e pode ter efeito sinérgico com o GLP-1 no controle do metabolismo energético, auxiliando na prevenção da obesidade. Ao modular o estresse metabólico, contribui para reduzir os impactos da sobrealimentação e manter o equilíbrio energético, embora sejam necessários mais estudos para esclarecer seus mecanismos.
Saikia L, Talukdar NC, Dutta PP.2025	A AMPK desempenha papel essencial na manutenção do equilíbrio metabólico ao estimular a oxidação de ácidos graxos, aumentar a sensibilidade à insulina e reduzir a lipogênese, sendo crucial no combate à obesidade. Compostos naturais, como flavonoides, ativam essa via, melhorando o metabolismo glicídico e lipídico e favorecendo a queima de gordura, reforçando seu potencial terapêutico na prevenção e tratamento de doenças metabólicas.

Tabela 1. Principais achados dos artigos analisados conforme a pesquisa (2025).

DISCUSSÃO

Para melhor compreender sua relevância, esta discussão foi organizada em três eixos principais. O primeiro aborda os mecanismos de ação, destacando como a ativação da AMPK modula processos celulares fundamentais, como a oxidação de ácidos graxos, a lipogênese e a sensibilidade à insulina. Em seguida, são apresentadas as evidências experimentais, que reúnem estudos pré-clínicos e clínicos demonstrando os efeitos benéficos de fármacos e compostos naturais sobre essa via. Por fim, discute-se o potencial terapêutico da AMPK, analisando suas aplicações no tratamento da obesidade, bem como as perspectivas para o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas e naturais.

Mecanismos de ação

A AMPK é um sensor energético central que mantém a homeostase metabólica por meio da ligação de AMP/ADP à subunidade γ , fosforilação da subunidade α em Thr172 por quinases upstream e detecção de glicogênio pela subunidade β . Sua ativação promove inibição da acetil-CoA carboxilase (ACC), reduzindo lipogênese e favorecendo a oxidação de ácidos graxos e a biogênese mitocondrial via PGC-

1α, além de estimular a translocação de GLUT-4, aumentar a captação de glicose e melhorar a sensibilidade insulínica. Também inibe a via mTOR, estimulando autofagia, e reduz a ativação do NF-κB, atenuando inflamação crônica (Engin, 2024; Faghfour et al., 2021; Abou-Samra et al., 2020). Evidências apontam que fármacos como a metformina ativam a AMPK em diversos tecidos, favorecendo perda de peso e aumento da secreção de GLP-1 (Dutta et al., 2023; Rajeev; MacIver, 2024), enquanto compostos naturais, como flavonoides, carotenoides, polidatina e ácido alfa-lipoico, exercem efeitos antioxidantes, reduzem a adipogênese e melhoram o metabolismo lipídico e glicídico por essa via (Ferreira et al., 2023; Luo et al., 2022; Najafi et al., 2022). Dessa forma, a AMPK integra processos energéticos, inflamatórios e oxidativos, configurando-se como alvo estratégico no tratamento da obesidade.

Evidências experimentais

Estudos experimentais demonstram que a ativação da AMPK pode corrigir alterações metabólicas induzidas pela obesidade. Agonistas de PPAR-γ mostraram potencial em modular a autofagia e prevenir disfunções celulares ligadas ao excesso de nutrientes, reforçando a ligação entre regulação da AMPK e proteção metabólica (Faghfour et al., 2021). Compostos bioativos, como polidatina e ácido alfa-lipoico, apresentaram efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios mediados pela via AMPK, reduzindo a resistência insulínica e melhorando a função mitocondrial em modelos pré-clínicos (Luo et al., 2022; Najafi et al., 2022). Da mesma forma, estudos com carotenoides evidenciaram sua capacidade de estimular a diferenciação de adipócitos marrons e modular fatores transcricionais ligados à termogênese, também dependentemente da AMPK (Ferreira et al., 2023). Em paralelo, investigações sobre a metformina reforçaram sua ação como ativadora clássica da AMPK, com impacto positivo sobre o metabolismo glicídico, lipídico e imunológico (Rajeev; MacIver, 2024; Dutta et al., 2023). Esses achados sustentam que a AMPK está no centro da adaptação metabólica frente ao excesso energético e justificam sua exploração em estudos clínicos.

Potencial terapêutico

O conjunto das evidências aponta que a ativação da AMPK configura-se como uma estratégia promissora para o tratamento da obesidade e suas complicações metabólicas. Além de melhorar o controle glicêmico, reduzir adiposidade e modular processos inflamatórios, a ativação dessa via também atenua estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, fatores relacionados à resistência insulínica (Engin, 2024; Faghfour et al., 2021). Fármacos já utilizados na prática clínica, como a metformina, mostraram eficácia em promover perda de peso modesta, melhorar a sensibilidade insulínica e aumentar a secreção de GLP-1, embora sua potência seja inferior à

de agonistas de GLP-1 (Rajeev; MacIver, 2024). Em contrapartida, compostos naturais como flavonoides, carotenoides, polidatina e ácido alfa-lipoico reforçam a possibilidade de abordagens combinadas, que unam terapias farmacológicas e suplementação natural para potencializar a ativação da AMPK e seus benefícios (Saikia; Talukdar; Dutta, 2025; Ferreira et al., 2023; Luo et al., 2022). Nesse sentido, a via da AMPK representa não somente um alvo de relevância científica, mas também um eixo translacional com impacto direto no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para prevenção e tratamento da obesidade.

CONCLUSÃO

A obesidade é uma condição complexa e multifatorial que demanda abordagens terapêuticas integradas. O estudo evidenciou que a AMPK é um alvo promissor no tratamento da obesidade, pois sua ativação contribui para a melhora do metabolismo energético, redução da inflamação e maior sensibilidade à insulina. Contudo, a aplicação clínica ainda é limitada por desafios como a biodisponibilidade dos compostos naturais e os efeitos divergentes da ativação central e periférica da enzima. Assim, embora medicamentos como metformina e agonistas de GLP-1 já demonstrem eficácia, o impacto sustentável no manejo da obesidade depende da associação com estratégias não farmacológicas. Nesse contexto, a adoção de um estilo de vida saudável, baseado em dieta equilibrada e prática regular de atividade física, permanece como pilar fundamental, devendo ser integrada ao uso racional de terapias farmacológicas. A combinação de intervenções medicamentosas, naturais e comportamentais pode representar a estratégia mais eficaz e segura para o controle do excesso de peso e de suas complicações metabólicas.

REFERÊNCIAS

Abou-Samra, M.; Selvais, C. M.; Dubuisson, N.; Brichard, S. M. Adiponectin and its mimics on skeletal muscle: insulin sensitizers, fat burners, exercise mimickers, muscling pills... or everything together? *International Journal of Molecular Sciences*, 2020.

Devika, R.; MacIver, N. J. Metformin as a therapeutic agent for obesity-associated immune dysfunction. *Journal of Nutrition*, v. 154, n. 8, p. 2534–2542, 6 jul. 2024.

Dutta, S.; Shah, R. B.; Singhal, S.; Dutta, S. B.; Bansal, S.; Sinha, S. et al. Metformin: a review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 17, p. 1907–1932, 26 jun. 2023.

Engin, A. Protein kinases in obesity, and the kinase-targeted therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1460, p. 199–229, 2024.

Faghfouri, A. H.; Khajebishak, Y.; Payahoo, L.; Faghfuri, E.; Alivand, M. PPAR-gamma agonists: potential modulators of autophagy in obesity. *European Journal of Pharmacology*, v. 912, p. 174562, dez. 2021.

Ferreira, Y. A. M.; Jamar, G.; Estadella, D.; Pisani, L. P. Role of carotenoids in adipose tissue through the AMPK-mediated pathway. *Food & Function*, v. 14, n. 8, p. 3454–3462, 2023.

Gong, L.; Wang, Z.; Wang, Z.; Zhang, Z. Sestrin2 as a potential target for regulating metabolic-related diseases. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 751020, mar. 2021.

Luo, J.; Chen, S.; Wang, L.; Zhao, X.; Piao, C. Pharmacological effects of polydatin in the treatment of metabolic diseases: a review. *Phytomedicine*, v. 102, p. 154161, 20 jul. 2022.


Najafi, N.; Mehri, S.; Ghasemzadeh Rahbardar, M.; Hosseinzadeh, H. Effects of alpha lipoic acid on metabolic syndrome: a comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 2 mar. 2022.

Saikia, L.; Talukdar, N. C.; Dutta, P. P. Exploring the therapeutic role of flavonoids through AMPK activation in metabolic syndrome: a narrative review. *Phytotherapy Research*, 9 jan. 2025.



CAPÍTULO 10

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS NO REBORDO ALVEOLAR INFERIOR

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161010>

Vanessa Aparecida Hermann Calamara

Giulienne Nunes de Souza Passoni

José Carlos Wagnitz
(in memorian)

Edna Zakrzewski Padilha

Fabício Rutz da Silva

INTRODUÇÃO

O Carcinoma de Células Escamosas (CEC), é um tumor maligno originário do epitélio escamoso oral, o qual apresenta evolução rápida. Representa 90% a 96% dos casos de tumores malignos na cavidade oral, sendo mais prevalentes em indivíduos leucodermas, do sexo masculino, especialmente os que estão acima da quinta década de vida. Sua etiologia é multifatorial, estando fortemente associado ao tabaco e ingestão de álcool (TOMMAZI, 2013; TEIXEIRA, et al., 2009).

Suas características clínicas são variadas. Nos estágios iniciais pode apresentar-se como leucoplasia, eritroplasia e eritoleucoplasia. Nas fases mais avançadas costuma manifestar-se como um aumento de volume irregular com superfície lisa, verrucosa ou papilomatosa, podendo estar ulcerada, de coloração normal, vermelha ou branca, com aspecto endurecido à palpação. Histopatologicamente, são ilhas e cordões de células neoplásicas que rompem a membrana basal e invadem de forma irregular o tecido conjuntivo, podendo se estender até o tecido adiposo, músculos e ossos quando em estágios ainda mais avançados (NEVILLE, et al., 2016).

O CEC pode acometer qualquer parte da mucosa oral, e embora os locais encontrados e relatados com maiores prevalências sejam na região de bordo posterior da língua e assoalho da boca, nesse estudo será relatado o diagnóstico de uma lesão em região de rebordo alveolar inferior, onde há poucos casos relatados (TEIXEIRA, et al., 2009; OLIVEIRA, et al., 2006; ABDO, 2002).

O prognóstico é dependente do estadiamento da lesão no momento do diagnóstico, o qual é feito por meio de exame clínico associado a exames complementares, sendo a biópsia incisional o padrão ouro para esta doença, pois se confirmada a malignidade necessita de ressecção com margem de segurança (NEVILLE, et al., 2016).

São consensuais na literatura, que as maneiras mais eficientes para diminuir esse problema de saúde pública, são a prevenção e o diagnóstico precoce.

REVISÃO DE LITERATURA

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

No último século observa-se o aumento de doenças crônico degenerativas, como o câncer. O termo “câncer” abrange mais de 100 doenças, que são a proliferação de células anormais, e quando o descontrole é acelerado, é denominado “tumor”, e esse é o grupo de câncer com maior incidência na região de cabeça e pescoço (CARVALHO, 2017).

Segundo o INCA (2019) desconsiderando tumores de pele não melanoma, o câncer da cavidade oral e estruturas adjacentes (incluindo lábio, cavidade oral e orofaringe) fica entre quinto e sexto mais frequente, em homens, dependendo da região do Brasil e nas mulheres fica entre décimo primeiro e décimo quarto mais frequente.

De todos os tumores malignos que ocorrem na cavidade oral e orofaringe, cerca de 90% a 96% são do tipo carcinoma de células escamosas (CEC), acometendo com maior prevalência o lábio inferior; bordo posterior da língua e assoalho da boca, embora possa ser observado em qualquer sítio da mucosa oral. As lesões observadas no lábio, que tem origem epitelial, não são incluídas nos carcinomas intrabucais, e correspondem a 12% dos cânceres cutâneos (TOMMASI, 2013).

O CEC, possui alguns sinônimos segundo o Descritores de Ciências da Saúde (DeCS), que são carcinoma espinocelular, carcinoma epidermóide, carcinoma escamocelular, carcinoma escamoso, carcinoma planocelular ou carcinoma de células planas e carcinomas de células escamosas.

O câncer bucal apresenta altos índices de mortalidade e morbidade, caracterizado pela perda de controle na divisão celular e capacidade de invasão às estruturas do organismo. Por esse motivo é considerado um problema de saúde pública que merece a atenção e a compreensão acerca da epidemiologia e fatores de risco, por parte do virurgião-dentista (CD), servindo de auxílio para que seja obtido o diagnóstico precoce, que conduz para um tratamento menos agressivo, consequentemente obtendo melhor prognóstico (TOMMASI, 2013).

A incidência do CEC difere por gênero, raça e idade, sendo mais frequentes no sexo masculino, numa relação de uma mulher para cada três homens. É mais prevalente em leucodermas, sem relação fortemente estabelecida, por abrangerem diferentes miscigenações para cada região em diferentes estudos. E acima da 5ª década de vida, numa relação que acomete uma pessoa abaixo dos 60 anos para cada oito pessoas acima de 60 anos. A utilização de álcool e tabaco associados, levam à uma incidência mais precoce da patologia. Indivíduos que fazem uso de bebidas alcoólicas e tabaco representam cerca de 80% dos homens com câncer bucal e 61% em mulheres (TOMMASI, 2013). Segundo estimativa do INCA (2020) para cada ano do triênio 2020 – 2022, o número de novos casos de câncer na cavidade oral, no Brasil, é de 11.200 casos em homens (10,70 casos para cada 100 mil homens) e 4.010 casos em mulheres (3,71 casos para cada 100 mil mulheres).

ETIOLOGIA

O CEC tem etiologia multifatorial, sendo fortemente associado ao tabaco em qualquer de suas formas e ingestão de bebidas alcoólicas. O papilomavirus humano (HPV), a exposição excessiva à radiação solar, alimentação com deficiência nutricional e pré disposição genética, também podem ser fatores que atribuem para o desenvolvimento do CEC bucal (TEIXEIRA, et al., 2009). Esses fatores podem ser divididos em intrínsecos, que são estados sistêmicos, e extrínsecos, que são os fatores ambientais externos, os quais podem contribuir com a alteração genética das células e favorecer a carcinogênese (NEVILLE, et al., 2016).

A carcinogênese decorre do acúmulo de alterações no material genético da célula, podendo ocorrer nas estruturas como proteínas e enzimas. Estas são

denominadas alterações epigenéticas. Quando essas alterações atingem diretamente o material genético, são conhecidas como mutações e translocações do ácido desoxirribonucleico (DNA). As células começam sofrendo essas alterações, e quando se multiplicam apresentam maior chance de novas alterações, podendo modificar a função das células. Com a multiplicação celular pode desencadear uma massa tumoral (TOMMASI, 2013).

O acúmulo progressivo de mutações do material genético celular acarreta em mudança na fisiologia da célula, fazendo com que tenha deficiência nos fatores de reparo do DNA, que implica na indução de transformação para malignidade (RIBEIRO, 2015).

Existem alguns fatores que podem dar início ao processo de carcinogênese, como fatores hereditários; fatores físicos, como traumas recorrentes e radiação; fatores químicos como uso de tabaco, álcool; e fatores infecciosos como bactérias e vírus e deficiência nutricional. Além disso, a idade, por acumular um maior tempo de exposição a fatores de risco e alterações genéticas, influência a probabilidade de desenvolvimento dessas lesões (RIBEIRO, 2015).

Apesar de não ser clara a diferença das características moleculares da patologia em relação ao uso ou não uso de tabaco e álcool, alguns estudos mostram que em pacientes que não fazem uso dessas substâncias mostram comportamento do tumor menos agressivo, sendo predominante em mulheres e homens abaixo dos 50 anos ou acima dos 70, com menor chance de recidiva, melhor resposta a radioterapia e melhor prognóstico (SCHEIDT, 2012).

Os fatores nutricionais estão relacionados a fatores antioxidantes que agem reduzindo radicais livres que são capazes de causar mutações no DNA da célula, e também relacionados a modulação do metabolismo de carcinógenos, dificultando a formação de oncogenes. A deficiência nutricional de ferro pode causar uma baixa na imunidade, e também pode influenciar na renovação epitelial, tendo uma renovação mais rápida, fazendo com que as células da mucosa fiquem atroficas e imaturas aumentando assim o risco de desenvolvimento do CEC. A deficiência nutricional pode, em muitos casos, estar associada ao consumo excessivo de álcool, o que pode ser um fator contribuinte para o desenvolvimento carcinogênico (NEVILLE, et al., 2016; TOMMASI, 2013).

Outros fatores também podem ser considerados fatores de risco. A deficiência da higiene oral leva ao maior acúmulo de bactérias, podendo causar doença periodontal ou perda dentária. Esses microrganismos induzem a produção de citocinas inflamatórias, as quais estimulam a proliferação celular e inibem a apoptose, apresentando nessas condições um risco de desenvolvimento de carcinomas. Traumas recorrentes num mesmo sítio, pode também ser um fator de risco, pelo aumento da atividade celular (NEVILLE, et al., 2016; TOMMASI, 2013; SARDELLA, 2019).

Alguns indivíduos que desenvolvem câncer de boca não apresentam fatores de risco clássicos para a doença. Neste caso, os fatores genéticos podem justificar o aumento da susceptibilidade à ação da carcinogênese. Esses casos parecem estar relacionados à presença da doença em pacientes mais jovens (NEVILLE, et al., 2016; TOMMASI, 2013; SARDELLA, 2019).

Mesmo com toda gama de fatores, o homem adulto, nos sítios de língua e assoalho da boca, associados ao tabaco e álcool, é o perfil mais comum do paciente com câncer oral, há décadas (CARVALHO, 2017).

Lesões com potencial de malignização de maior relevância

Eritroplasia, leucoplasia, eritroleucoplasia e quelite actínica são as lesões com potencial de malignização que afetam lábio e mucosa intraoral mais prevalentes. Existem outras que não são comuns no Brasil como: ceratose do tabaco sem fumaça habito de mascar o tabaco, lesões do palato associadas com fumo invertido, fibrose submucosa. Outras lesões ainda tem sua classificação como potencialmente malignas controversa. São elas: a candidíase crônica, líquen plano, lúpus eritematoso sistêmico, glossite sifilítica. Estas apresentam como fatores de risco, na sua maioria, os mesmos descritos para o CEC (RIBEIRO, 2015).

Leucoplasia é o termo clínico utilizado para uma placa branca ou levemente acinzentada, plana, mas ligeiramente elevada, com bordos delimitados, não destacável à raspagem que não possa ser caracterizada nem clinicamente nem histopatologicamente como outras lesões que também possuem essas características (diagnóstico por exclusão) (NEVILLE, et al., 2016; TOMMASI, 2013).

Corresponde a 85% das lesões orais com potencial de malignização, com maior incidência em mucosa jugal, gengiva e lábio. Quando encontradas em lábio, assoalho

de boca e língua deve-se ter atenção redobrada, pelo fato destas serem áreas de alta incidência de CEC. Prevalência ocorre, em média, cinco anos mais cedo que a prevalência do CEC. Histologicamente, caracteriza-se pelo aumento da camada superficial de queratina (hiperqueratose, paraqueratose ou hiperparaqueratose), podendo apresentar atrofia epitelial (NEVILLE, et al., 2016; TOMMASI, 2013). Cerca de 80% dos pacientes portadores de leucoplasia, são tabagistas, o que torna este o fator etiológico mais importante. O mesmo ocorre na eritroplasia.

A eritroplasia é definida como uma mancha ou placa delimitada, vermelha, com consistência macia e com textura aveludada que não possa ser caracterizada clinicamente ou histopatologicamente como qualquer outra doença. Se diferencia de outras lesões de mesmo aspecto através do exame histopatológico, a partir de realização de biópsia. É uma lesão incomum, porém apresenta altíssimo potencial de malignização (90%), sendo que em muitos casos, se apresentam como carcinoma *in situ*. Mais prevalentes no palato mole, ventre de língua e assoalho da boca. O epitélio apresenta células imaturas ou atróficas causando deficiência na produção de queratina, permitindo que a microcirculação fique aparente, por isso tem aspecto avermelhado. Pode ser associada a leucoplasia, sendo então denominada

de eritroleucoplasia, frequentemente apresenta displasia epitelial no histopatológico (NEVILLE, et al., 2016).

De acordo com a descrição das lesões acima mencionadas, na sequência apresenta-se a Figura 1.

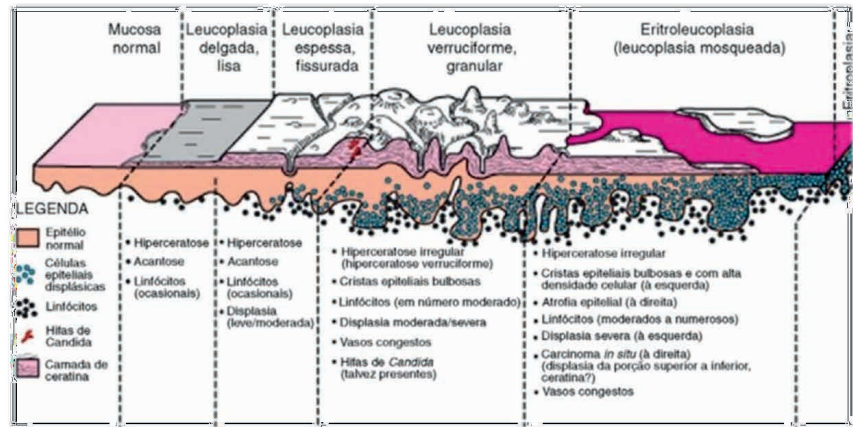


Figura 1: Representação da aparência clínica e histológica da evolução da Leucoplasia, Eritroleucoplasia e Eritroplasia.

Fonte: Neville, et al., 2016.

Além das lesões apresentadas, menciona-se a queilite actínica, uma doença provocada pela exposição excessiva à radiação solar, especialmente em pacientes com pele clara. Acomete principalmente o vermelhão do lábio inferior devido à grande exposição a luz ultra violeta (UV), sendo raro o acometimento do lábio superior. Caracteriza-se clinicamente por placas brancas de espessuras variáveis com pontos vermelhos e manchas acastanhadas; perda da definição da área de transição do vermelhão do lábio e da pele, ressecamento; fissura e atrofia. Pode haver formação de ulcerações, crostas e descamação (NEVILLE, et al., 2016).

O epitélio pode apresentar diferentes graus de displasia, alteração de colágeno e fibras elásticas (elastose solar). Quanto mais evoluído, maior a chance de se tornar um carcinoma. O diagnóstico definitivo é feito através do descarte de outras lesões e definido o grau de displasias através do histopatológico (NEVILLE, et al., 2016).

CARACTERÍSTICAS DO CEC

Observam-se algumas características já descritas na literatura baseados em casos anteriormente estudados, onde dependendo da fase em que se encontra a patologia, possui determinadas características clínicas, histopatológicas e radiográficas.

Características Clínicas

Em estágios iniciais, pode se apresentar como leucoplasia, eritroplasia e eritroleucoplasia (RIBEIRO, 2015; NEVILLE, et al., 2016).

Lesões mais avançadas costumam ter um aumento de volume irregular, podendo apresentar superfície lisa, verrucosa, papilomatosa e muitas vezes ulceradas. Sua coloração pode assemelhar-se à da mucosa adjacente, ou apresentar uma característica mais avermelhada ou esbranquiçada (NEVILLE, et al., 2016; BAGAN, et al., 2010). Úlceras de margens irregulares e elevadas, com aspecto interior necrótico, com aspecto endurecido à palpação são comumente encontradas, assim como nódulos com bordas mal delimitadas, com consistência endurecida e aderidos firmemente aos tecidos subjacentes (Figura 2) (LEMO JUNIOR, et al., 2013).

Não parece apresentar diferenças clínicas em diferentes idades. As lesões podem manifestar-se como endofíticas ou exofíticas. Existem algumas evidências clínicas que podem auxiliar no diagnóstico, como lesões que não tem cicatrização espontânea há mais de 15 dias, de base acetonada, ulcerações de bordas evertidas e endurecidas com ausência de halo eritematoso e de início indolor (GAETTI-JARDIM, et al., 2010).

Além disso, em alguns casos observa-se sangramento ao toque devido à neovascularização intratumoral que ocorre de forma abundante e anômala (MEYER, 2020).

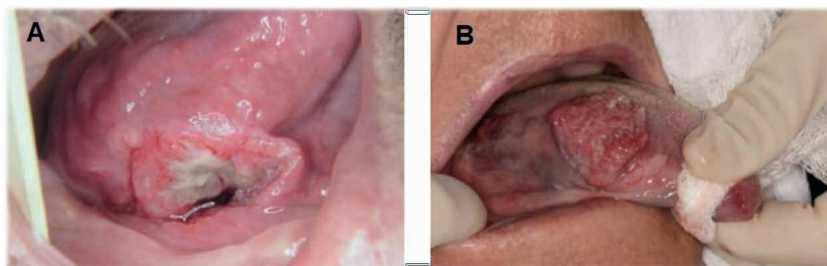


Figura 2: A: Úlcera de margens irregulares e elevadas, com interior necrótico e aspecto endurecido. B: Nódulo firmemente aderido, de bordas irregulares, com aspecto endurecido

Fonte: Lemos Junior, et al. 2013.

Tendo em vista sua manifestação com características multivariadas, a maior dificuldade no diagnóstico se encontra em casos de lesões iniciais, que costumam ser assintomáticas, tornando-se menos suspeitas, podendo levar a um diagnóstico errôneo, e ao atraso do tratamento correto. Por este motivo, sempre que houver desconfiança de uma lesão maligna ou potencialmente maligna, especialmente quando a mesma permanece por mais do que 15 dias, deve ser realizada a biópsia (Figura 3). Além disso, estar atento as informações colhidas na anamnese e exame clínico levam a condutas mais assertivas (LEMOS JUNIOR, et al., 2013).



Figura 3: Eritroleucoplasia. B: Exame com azul de toluidina identificou a área de maior atividade mitótica, que foi diagnosticado como CEC pela biópsia

Fonte: Lemos Junior, et al. 2013.

Características Histopatológicas

Histologicamente o epitélio normal, apresenta células com baixa atividade mitótica, organizadas e sua membrana basal intacta. Na displasia apresenta células anormais e desorganizadas próximas a membrana basal (variando entre leve, moderada e severa conforme descritas no item 2.3). No carcinoma *in situ*, as células anormais e a desorganização celular aparecem em toda a espessura do epitélio sem romper a membrana basal, possui os critérios de malignidade, mas sem invasão. Já no carcinoma, as células anormais invadem o tecido conjuntivo pois a membrana basal é rompida, podemos observar essa progressão na figura 4 (SCANLON, et al., 2013).

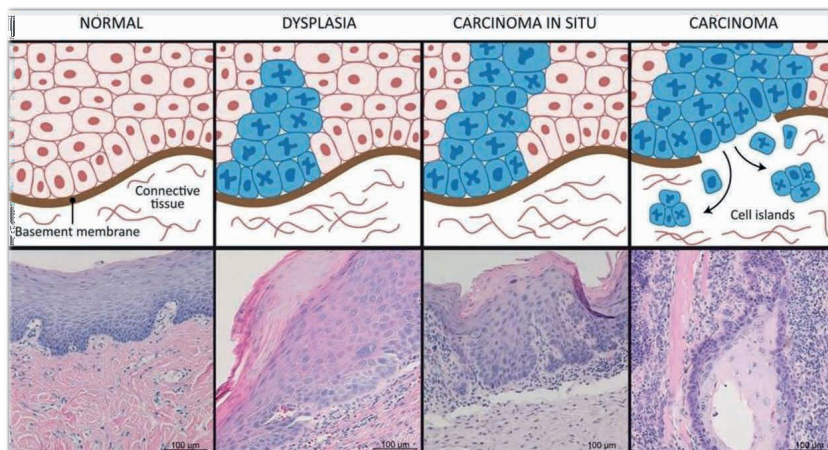


Figura 4: Progressão do CEC de cabeça e pescoço

Fonte: Scanlon, et al., 2013

Histopatologicamente, segundo Ministério da Saúde (2004) a graduação histopatológica (G) pode ser definida como: GX quando o grau de diferenciação não pode ser avaliado; G1 quando bem diferenciado; G2 quando moderadamente diferenciado; G3 quando pouco diferenciado; e G4 quando indiferenciado.

Quando bem diferenciado ocorre invasão através de cordões e ilhas de células epiteliais com formação de pérolas de queratina. Normalmente apresentam citoplasma eosinófilo e volume aumentado (inclusive seu núcleo), podendo ter também queratinização. Frequentemente observa-se resposta inflamatória invadindo o epitélio (NEVILLE, et al., 2016; EL NAGGAR, 2017; CARVALHO, et al., 2017).

Características Radiográficas

Na maioria dos indivíduos, o CEC de mucosa bucal não apresenta alterações radiográficas. No entanto, lesões muito avançadas podem demonstrar, por exame radiográfico um comprometimento ósseo, manifestado como uma área radiolúcida com aparência de “roído de traça”, similar à osteomielite. Nestes casos mais invasivos, o paciente pode manifestar ou não sintomatologia visto o grau da invasão, e dependendo da extensão e localização pode desencadear parestesia (NEVILLE, et al., 2016).

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES MALIGNOS

O sistema de estadiamento recomendado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) é o sistema de estadiamento de classificação dos tumores malignos (TNM), que classifica prioritariamente por extensão anatômica, a qual é determinada clínica e histopatologicamente. Também existem variáveis que tem influência na evolução da doença como a localização anatômica, extensão clínica, duração dos sinais e sintomas, gênero e idade do paciente e tipo e grau histológico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Para descrever a extensão anatômica da doença, o sistema TNM se baseia no tamanho e extensão do tumor primário (T); comprometimento ou não de linfonodos das cadeias de drenagem da região onde se encontra o tumor e sua extensão (N), e

na presença ou não de metástases distantes (M). Para cada um desses três parâmetros existem graduações que evidenciam o nível de evolução do tumor e linfonodos comprometidos. A graduação X (TX, NX, MX) é quando a categoria não pode ser avaliada. A graduação 0 (T0, N0, M0) indica a ausência daquela categoria. A graduação numérica (T1, T2, T3, T4, N1, N2, N3, M1) expressam o nível de evolução da categoria. Para a categoria T, ainda existe o Tis que indica Carcinoma *in situ* (Quadro 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

TNM					
T	EXTENSÃO DO TUMOR PRIMÁRIO	N	ENVOLVIMENTO DOS LINFONODOS REGIONAIS	M	METÁSTASE A DISTÂNCIA
TX	Tumor primário não pode ser avaliado	NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados	MX	A presença de metástase a distância não pode ser avaliada
T0	Não há evidências de Tumor primário	N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais	M0	Ausência de metástase a distância
Tis	Carcinoma <i>In situ</i>				
T1	Tumor ≤ 2cm em sua maior dimensão	N1	Metástase em um único linfonodo homolateral, ≤ 3cm em sua maior dimensão	M1	Presença de metástase a distancia

T2	Tumor > 2cm até 4cm em sua maior dimensão	N2a	Metástase em um único linfonodo homolateral, > 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor > 4cm em sua maior dimensão	N2b	Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, < 6 cm em sua maior dimensão
T4a	Tumor que invade estruturas adjacentes: cortical óssea, músculos profundos extrínsecos da língua, seios maxilares ou pele da face	N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, < 6 cm em sua maior dimensão
T4b	Tumor que invade o espaço mastigador, lâminas pterigoides ou base do crânio ou envolve artéria carótida interna	N3	Metástase em linfonodo > 6 cm em sua maior dimensão
Nota	A erosão superficial isolada do osso/ alvéolo dentário por um tumor primário de gengiva não é suficiente para classificá-lo como T4	Nota	Os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais

Quadro 1: Classificação TNM para cavidade oral (C02 – C06)

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2004.

Quando classificado a partir de evidências clínicas, antes do tratamento é denominado Sistema de Estadiamento de Classificação de Tumores Malignos a Partir de Evidências (tcTNM). Quando classificado com base histopatológica, pós cirúrgica, obtida com base nas evidências pré cirúrgica, e complementadas ou mudadas pelo histopatológico, é denominado Sistema de Estadiamento de Classificação de Tumores Malignos a Partir de Evidências Histopatológicas (pTNM). Sendo que para a decisão do tratamento é levado em consideração o cTNM enquanto o pTNM é importante na avaliação do prognóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Os estádios são definidos através de agrupamentos, dependendo de qual classificação TNM o tumor se encontra, conforme demonstrado no quadro 2. O estágio

que se encontra o tumor no momento do diagnóstico, é a forma mais utilizada para avaliar o prognóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS			
ESTÁDIO	CLASSIFICAÇÃO TNM		
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1; T2	N1	M0
	T3	N0; N1	M0
Estádio IVA	T1; T2; T3	N2	M0
	T4a	N0; N1; N2	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Quadro 2: Grupamento por Estádios
Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2004.

Essa classificação é aplicada exclusivamente para cada tipo de tumor e para cada localização topográfica, seguindo o código da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O), que possui uma numeração para cada região, sendo que a cavidade oral é englobada entre as categorias C02 até C06 (Figura 5), possuindo subcategorias que determinam o local de origem do tumor, descritas de forma numérica dividida por um ponto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

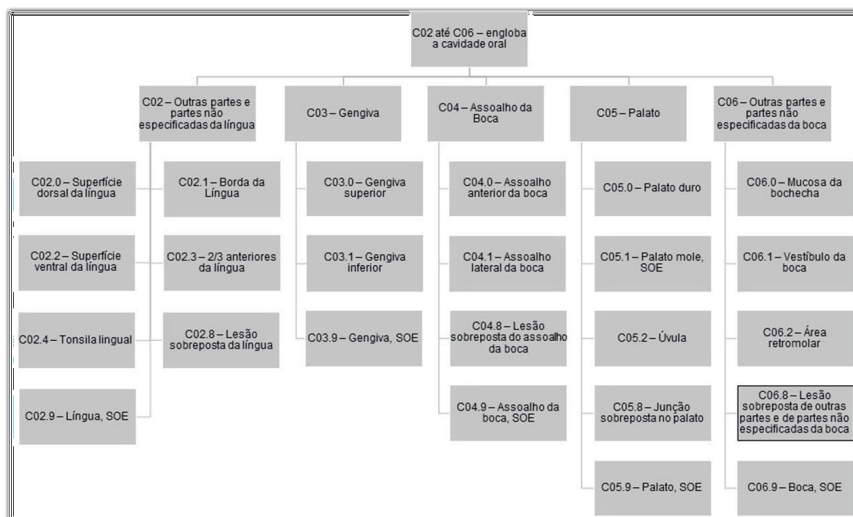


Figura 5: Subcategoria do CID-O da cavidade oral.

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde, 2005.

DIAGNÓSTICO

As neoplasias orais, são de fácil detecção, pela sua fácil visibilidade, quando comparadas a neoplasias em geral que sua detecção se dá quando tem grandes extensões. Podem ser detectadas tanto pelo paciente quanto pelo profissional em exames de rotina bem realizados. Sabe-se que o CEC é multifatorial, então é de competência do CD exames minuciosos da cavidade oral, bem como anamnese completa, detectando pacientes de risco e necessidade de ter conhecimento das manifestações clínicas que pode apresentar, facilitando diagnósticos precoces e prevenção de complicações (TOMMASI, 2013).

A função principal do CD, é de extrema importância, em relação aos cânceres de boca, é o diagnóstico. Também é o profissional da área da saúde mais indicado para tal, por abranger exatamente sua área de atuação principal (LEMONS JUNIOR, et al., 2013).

EXAMES PARA FINS DIAGNÓSTICOS

A partir da correlação dos dados etiológicos, epidemiológicos, avaliação das características clínicas, eliminação dos possíveis diagnósticos diferenciais são solicitados exames complementares condizentes com a patologia suspeita (MARCUCI, 2005).

Para suspeita de CEC, serão apresentados na sequência, os exames mais utilizados para finalidade diagnóstica.

Azul de Toluidina

Para auxiliar na definição clínica de lesões, pode lançar mão do corante azul de toluidina (AT), que é um corante que apresenta afinidade pelos ácidos nucleicos das células, que são o DNA presente no núcleo celular e o ácido ribonucleico (RNA) presente no núcleo e no citoplasma celular, quando se trata de lesões neoplásicas. Esses ácidos são presentes em maior quantidade na célula devido a atividade mitótica acelerada, assim absorve mais quantidade de AT, ficando com uma coloração evidente (CALANDRO, et al., 2011; VILARDI, 2016).

Essa técnica de rastreamento com o AT é indicada para detectar áreas com displasias epiteliais, ideal para detectar carcinomas. Pode ser utilizado também para visualizar as margens do epitélio neoplásico, para avaliar o pós tratamento, e possíveis recidivas, para rastrear lesões em grupos populacionais, além de auxiliar na escolha do local a ser biopsiado, no caso de lesões mais extensas (CALANDRO, et al., 2011; VILARDI, 2016).

Histopatológico

O exame histopatológico, é realizado pela análise microscópica de material biológico, obtido por meio de biópsia incisional ou excisional, para avaliar possíveis alterações histológicas. Quando a biópsia é excisional, a lesão completa é removida para passar pelo exame. Porém quando a biópsia é incisional, em que apenas uma parte da lesão é removida, o local de escolha dentro da lesão é de extrema importância para não obter um resultado falso negativo. A figura 1, apresenta um exemplo de como escolher o melhor local a ser biopsiado. A primeira escolha, deve ser a área eritroplásica quando presente. Caso contrário, deve ser a área mais espessa da leucoplasia (NEVILLE, et al., 2016).

É considerado padrão ouro simplesmente pelo fato de conseguir verificar o parênquima (presença ou ausência de células neoplásicas) e o estroma tumoral (tecido conjuntivo e vasos sanguíneos onde vemos a evolução do tumor), identificando a invasão e os aspectos das células tumorais, conforme visto no item 2.4.2.

Imuno histoquímica

É um exame que pode confirmar uma alteração tecidual. Ele une a parte de reação imunológica com a histologia, que é o estudo do tecido, e a química pelas técnicas de coloração (CAPUTO; GITIRANA; MANSO, 2010).

Para a parte imunológica do exame, são utilizados anticorpos específicos, que são produzidos para essa finalidade, que podem ser aplicados para a identificação de qual tecido originou a alteração tecidual; qual o tipo do tumor, e se este é um tumor primário ou um tumor secundário advindo de uma metástase. Em caso de lesões malignas, observa-se se essas têm potencial de desencadear metástase (WERNER, et al., 2005).

TRATAMENTO E O PAPEL DO CIRURGIÃO-DENTISTA

Enquanto se trata de desordens com potencial de malignização, quando identificadas, ainda não se tem um consenso entre qual a melhor escolha para tratamento. A mais sensata é que toda lesão com potencial de malignização deve ser tratada com excisão cirúrgica, mesmo sendo vista por alguns autores como sobretratamento. O que se tem um consenso comum é que é fundamental a eliminação dos fatores de risco para diminuir a chance de recidiva e acompanhamento constante e por longo tempo. Podendo ser tratadas com acompanhamento constante, refazendo a biopsia se necessário, dependendo da localização da displasia, e riscos ao paciente no procedimento cirúrgico, quando se trata de displasias leves a moderadas. Quando a lesão é diagnosticada como carcinoma *in situ*, o consenso é a excisão cirúrgica, além da eliminação dos fatores de risco (RIBEIRO, 2015).

O CD participa do tratamento, de forma auxiliar, porém fundamental, iniciando, na adequação do meio bucal para o início do tratamento médico, principalmente as extrações necessárias, visto que extrações posteriores tem um risco aumentado de osteorradionecrose quando o tratamento é radioterapia. Durante o tratamento, atua controlando os efeitos colaterais que a quimioterapia e radioterapia podem provocar, e que se não tratados podem prejudicar a qualidade de vida do paciente, e até debilitá-lo de forma que o tratamento médico tenha que ser interrompido. Posteriormente ao término do tratamento, o paciente deve ser incentivado a ter acompanhamento periódico para que a prevenção de focos infecciosos continue sendo prevenida. É comum o paciente permanecer com xerostomia, que pode ser tratado com prescrição de saliva artificial, estímulo das glândulas salivares e hidratação constante com ingestão de líquido (LEMONS JUNIOR, et al., 2013).

Os principais efeitos colaterais são a mucosite oral (MO), a diminuição do fluxo salivar trazendo sensação incômoda de boca seca, além de diminuição da proteção da mucosa que a saliva proporciona, podendo levar às infecções oportunistas e lesões cáries (LEMONS JUNIOR, et al., 2013).

O acompanhamento do CD nessa fase, consta no controle, manutenção e incentivo a higiene oral do paciente, minimizando a colonização por agentes microbianos, controle de cáries e doenças de gengiva que são comuns pela diminuição

da salivção, eliminação de irritações por próteses mal adaptadas para que não causem berços para infecções, eliminação de focos de infecção, incentivo a ingestão de água constantemente ou uso de saliva artificial, prevenir e controlar a MO, com o objetivo de proporcionar uma melhor qualidade de vida durante o tratamento do paciente (LEMOS JUNIOR, et al., 2013).

Alguns pacientes necessitam de reconstrução orofacial, dependendo da extensão da ressecção que o tratamento demandou, e o CD pode auxiliar nessa reconstrução em parceria com cirurgiões de cabeça e pescoço e cirurgiões plásticos (CALDAS, et al., 2019).

PROGNÓSTICO

Apesar de existirem evoluções no tratamento do CEC, o prognóstico ainda é incerto, por depender de diversas variáveis, como tamanho, localização, tempo de evolução, fatores de risco, idade do paciente, dentre outras. A taxa de sobrevida de cinco anos, fica entre 35% e 50% dos casos, bem como a cura (TOMMASI, 2013).

O tamanho do tumor, localização anatômica, envolvimento linfonodal e metástases a distância são fatores ligados a análise do prognóstico no momento da avaliação clínica, visto que dependendo do tamanho e localização dificulta obtenção de margens seguras livres de doença (EL NAGGAR, 2017; CARVALHO, 2017). A relação entre diagnóstico e prognóstico é de extrema importância para uma melhora da sobrevida, sendo que as chances de cura aumentam quanto a detecção é feita nas fases iniciais (CALDAS, et al., 2019).

RECIDIVA

A recidiva pode acontecer de duas formas: na forma de recorrência (RR) que se dá pela proliferação de células residuais do tumor inicial que não foram removidas pelo tratamento; e na forma de segundo tumor primário (STP), que apesar de poder se desenvolver no mesmo sítio do tumor inicial ou em outro sítio, é biologicamente independente do tumor inicial (CARVALHO, 2017). A doença residual também provém do tumor inicial, porém ela é diferenciada da RR por ocorrer o novo episódio da doença em menos de 6 meses do tumor inicial (CARVALHO, et al., 2017).

Quando o tumor inicial é tratado em estádios mais avançados, o maior risco de RR é nos três primeiros anos, e aparecem em um menor espaço de tempo que a recidiva na forma de STP, e com menor chance de cura. A taxa de aparecimento de um STP nesses pacientes é menor, possivelmente porque possuem uma menor taxa de sobrevida, e o paciente acaba vindo a óbito antes de ter uma recidiva. O sítio anatômico que apresenta maior taxa de RR é a língua. Quando o tumor inicial

é tratado em estádios mais precoces, o risco de RR é menor, porém o risco de STP é maior e com pior prognóstico. (CARVALHO, 2017).

Existem alguns determinantes prognósticos, como o estágio de detecção do câncer inicial; a localização da lesão, que dependendo do local onde a neoplasia se desenvolve, existe variação na agressividade; as sequelas do tratamento; dentre outras características clínico-patológicas, que levam ao desenvolvimento de RR, STP, metástases regionais ou a distância em mais de 47% dos casos (TOMMASI, 2013).

O fator que mais contribui para o desenvolvimento de um STP, é a não eliminação dos fatores de risco, aumentando o risco em até seis vezes em relação aos pacientes que eliminam o hábito (NEVILLE, et al., 2016).

A diferenciação entre RRe STP tem relevante importância, visto que a etiologia delas é diferente, logo exige tratamentos distintos. A maior dificuldade de diferenciação é quando o STP possui as mesmas características e mesmo sítio anatômico que o primeiro tumor primário, pois aparentemente, existe uma independência biológica entre o tumor inicial e o STP. Já a RR provém do tumor inicial. Porém independente da forma de recidiva, por já ter passado pelo tratamento do tumor inicial o retratamento torna-se mais difícil e com pior prognóstico. A cada nova ocorrência, diminui ainda mais a sobrevida (CARVALHO, 2017).

PREVENÇÃO

A prevenção primária se dá anteriormente à aparição de alguma lesão. Consiste na aplicação de educação em saúde, incentivo ao autoexame bucal, estímulo a um estilo de vida mais saudável, conscientização sobre a importância da cessação de hábitos nocivos como tabagismo e ingestão de bebidas alcoólicas, incentivo do uso de protetor solar e a evitar exposição solar efetiva, além de orientação à população sobre a importância de visitas periódicas ao CD e vacinação contra HPV. Como o CD não age habitualmente como modificador de comportamentos, esse estímulo de mudança de hábitos do paciente, pode exigir uma abordagem multidisciplinar (LEMOS JUNIOR, et al., 2013; CALDAS, et al., 2019).

A prevenção secundária, é de responsabilidade do CD, já que consiste em identificar lesões com potencial de malignização, ou mesmo lesões malignas em estágio inicial. Isso possibilita um tratamento menos invasivo, menos oneroso, e com os melhores prognósticos (LEMOS JUNIOR, et al., 2013).

A prevenção terciária, se limita a prevenir complicações secundárias, controlar a dor e proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente durante e após o tratamento. (SOARES, 2019)

RELATO DE CASO

O estudo foi desenvolvido na clínica do Centro Universitário de União da Vitória

- UNIUV, sob supervisão da professora orientadora, no decorrer da disciplina de Estomatologia contida na grade curricular da universidade. O paciente chegou até a instituição através de um encaminhamento feito pelo posto de saúde da cidade, diretamente a especialidade de Estomatologia descrevendo que no exame físico foi detectada uma “lesão no rebordo alveolar inferior esquerdo”.

Realizada anamnese do paciente, foram obtidas as seguintes informações: Paciente O. T. do sexo masculino, 68 anos, branco, usuário de prótese total superior e inferior, portador de hipertensão arterial controlada por medicamentos (Enalapril, Aldosterin e Propanolol) e visitas regulares ao médico cardiologista. Apresenta histórico de câncer na família (mãe com câncer no útero, um irmão com câncer de bexiga e outro irmão com câncer de intestino).

O paciente relatou ser tabagista há mais de 50 anos, e consumo aproximado de uma carteira de cigarros por dia (20 unidades), contudo afirma não fazer uso de bebidas alcoólicas. Negou exposição excessiva a radiação ou poluentes. Informou ter hábitos alimentares com pouca ingestão de vitaminas e minerais, pelo baixo consumo de frutas, verduras e legumes.

Durante o exame clínico observou-se uma massa nodular de aproximadamente cinco centímetros no rebordo alveolar inferior esquerdo, de consistência fibrosa, com coloração rosa avermelhada e áreas esbranquiçadas. (Figura 6). A sintomatologia relatada pelo paciente era de um incômodo ao uso da prótese total, sem outros sintomas aparentes. O indivíduo relatou ter percebido a lesão aproximadamente um mês antes da primeira consulta, quando procurou a Unidade de Saúde para atendimento. O que não quer dizer necessariamente que a lesão surgiu há um mês, e sim que mais provavelmente a lesão começou incomodá-lo nesse período.

Na palpação linfonodal da região cervical, não foi encontrado nenhum linfonodo com aspectos fora da normalidade.



Figura 6: Massa nodular de aproximadamente 5 centímetros no rebordo alveolar inferior esquerdo

Fonte: Da autora, 2018.

Foi identificada também no exame clínico uma área eritematosa plana, de aproximadamente um centímetro na região do palato mole do lado esquerdo, assintomática, com textura semelhante ao tecido sadio. (Figura 7).



Figura 7: Área eritematosa plana de aproximadamente 1 centímetro no palato mole do lado esquerdo

Fonte: Da autora, 2018.

Combinando os dados obtidos na anamnese, mais as características clínicas, comparando com a literatura, apontamos como hipótese diagnóstica mais relevante, o carcinoma de células escamosas.

APLICAÇÃO DO AZUL DE TOLUIDINA

Como exame complementar foi realizada a coloração com azul de toluidina na lesão do rebordo alveolar e também na lesão identificada no palato mole, com o intuito de observar possível coloração pela alta atividade mitótica das células da lesão, o que poderia indicar a presença de displasia. A lesão localizada no rebordo alveolar ficou intensamente corada, levando em consideração apenas as áreas onde não aparentavam possuir possíveis retenções mecânicas do corante. Por sua vez a área inicialmente avermelhada do palato mole, ficou levemente corada (Figura 8).



Figura 8: Lesão do rebordo alveolar intensamente corada pelo Azul de Toluidina. Lesão do palato mole levemente corada.

Fonte: Da autora, 2018.

Cautelosamente, o paciente foi orientado de que a lesão teria uma possibilidade de ser uma lesão maligna, e que o procedimento a ser feito é a biopsia, para que possa ter a confirmação da suspeita levantada pelos exames realizados até o momento. O mesmo foi fortemente informado sobre a importância de ele abandonar o hábito de fumar o mais breve possível.

REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA INCISIONAL

A aferição da pressão arterial (PA) mostrou uma taxa de 180x100mmHg, que segundo Hupp e outros (2015) se encaixa como hipertensão leve a moderada, a qual normalmente não leva a intercorrências na realização de cirurgias bucais ambulatoriais, mas sempre que possível, devem ser evitadas quando nessa taxa. Porém foi observado um grau de ansiedade no paciente, que segundo a classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), o paciente que se enquadra como ASA II (portador de doença sistêmica controlada), pode apresentar maior grau de ansiedade, a qual pode se elevar no momento da cirurgia, e apresentar algum risco de complicações durante o atendimento (ANDRADE, 2011).

Por este motivo, optou-se pela sedação mínima com administração via oral de Midazolam 15mg, que segundo Andrade (2014) tem eficácia comprovada, segurança clínica e é indicado quando o paciente apresenta quadro de ansiedade, nas intervenções como cirurgias e no atendimento de pacientes cardiopatas controlados com o objetivo de amenizar as respostas ao estresse cirúrgico. Indicações as quais o paciente se encaixa. Após vinte minutos, com o paciente já sonolento, a pressão arterial aferida foi de 100x60mmHg.

Foi então realizada anestesia local utilizando Articaína 4% com epinefrina 1:100.000. Injetado localmente ¼ do tubete no entorno da lesão do palato e ¼ do tubete no entorno da lesão do rebordo. Em seguida foi aplicado o corante azul de toluidina para auxiliar na escolha da região da lesão a ser removida, com os mesmos critérios de quando aplicado como exame auxiliar.

Iniciou-se pela remoção parcial da lesão do rebordo com lâmina de bisturi número 15 na área onde ficou mais intensamente corada (Figura 9).

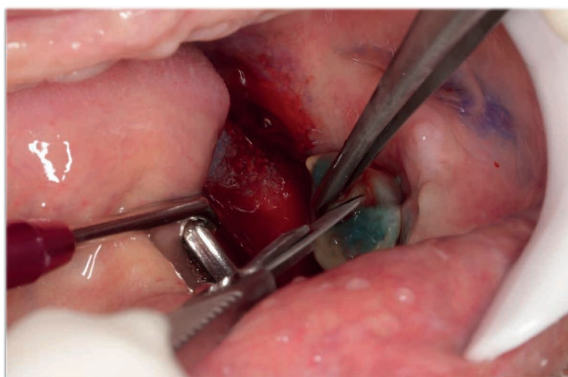


Figura 9: Biópsia incisional da lesão do rebordo alveolar inferior

Fonte: Da autora, 2018.

A lesão do palato mole foi removida parcialmente com um bisturi circular chamado punch de 6mm (Figura 10). Trata-se de um instrumento cirúrgico de corte circular, possuindo diâmetros variados, que tem corte por pressão contra o tecido (Figura 10 A)¹.

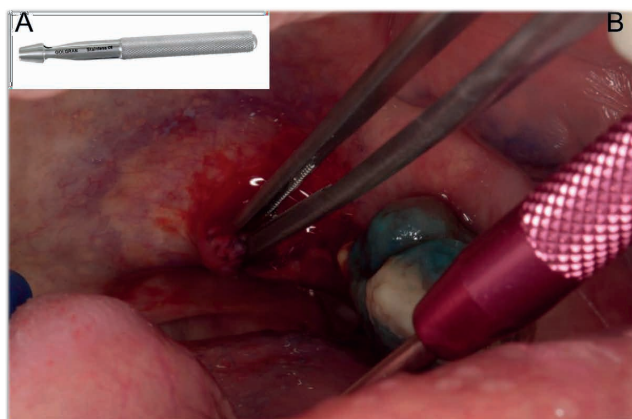


Figura 10: A: Punch. B: Biópsia incisional da lesão do palato mole

Fonte: Da autora, 2018.

A sutura foi realizada com um ponto simples, com fio de seda 4.0 apenas no palato, para evitar sangramento e desconforto ao paciente (Figura 11).

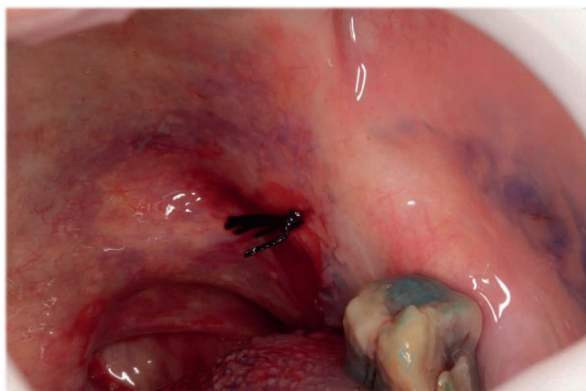


Figura 11: Sutura do palato com um ponto simples

Fonte: Da autora, 2018.

1. Imagem retirada do Catálogo de produtos da Dental Cremer. Disponível em: <https://estudantes.dental-cremer.com.br/produto/27049/punch-keys-para-biopsia---golgran>. Acesso em: 13 de outubro de 2020.

A cirurgia aconteceu num tempo cirúrgico breve, sem nenhuma intercorrência, conforme planejado anteriormente. A prescrição pós cirúrgica conteve apenas o analgésico paracetamol 500mg de 8 em 8 horas durante 24 horas, visto que não houveram contaminações indesejadas no ato da cirurgia. Foi prescrito também um frasco de digluconato de clorexidina 0,12% para fazer bochecho três vezes ao dia.

As peças removidas foram armazenadas, cada uma em um recipiente estéril e separado, em solução de formol 10%, devidamente identificadas com nome do paciente, data da coleta, nome da instituição, região anatômica de onde foi removida e enumerada, juntamente com um documento contendo os dados pessoais do paciente, e a descrição de cada uma das lesões conforme enumeradas nos recipientes.

DIAGNÓSTICO

O laudo do histopatológico, enviado pelo laboratório, descreveu para a lesão do palato mole a presença de “mucosa pavimentosa com raros focos de células atípicas. Tecido glandular com focos de linfócitos”. A lesão do rebordo alveolar, foi descrita como “proliferação celular atípica, sarcomatóide, ulcerada. A critério clínico recomendamos imuno histoquímica para definição diagnóstica”.

A partir dos exames clínico e complementares, confirmando a presença de uma lesão maligna, o paciente recebeu informações sobre o diagnóstico, sua condição, da importância do tratamento imediato para favorecer o bom prognóstico devido ao diagnóstico não ter sido realizado em uma fase tardia, além do reforço de orientações sobre a cessação de hábitos deletérios.

O mesmo recebeu então um encaminhamento por escrito para o oncologista via Sistema Único de Saúde (SUS), em caráter de urgência, juntamente com uma cópia do laudo laboratorial, para dar segmento ao tratamento adequado.

TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO

Paciente foi submetido a ressecção da lesão, quimioterapia e radioterapia, conforme decisão e atuação do oncologista. O tratamento quimioterápico e radioterápico foi realizado em outra cidade, mas o paciente relatou que teve acompanhamento odontológico durante todo o tratamento com protocolos de prevenção e tratamento de mucosite e hipossalivação.

Seu retorno à clínica da universidade foi após o termino do tratamento médico e sua recuperação. Na consulta, através do exame clínico, observou-se toda mucosa em estado de saúde, sem indícios de qualquer outra lesão.

O paciente relatou xerostomia, e hipogeusia. Foi informado que devido ao tratamento radioterápico as glândulas salivares e papilas gustativas ficam com sua função prejudicadas. Recebeu, portanto, prescrição de saliva artificial e foi incentivado a fazer ingestão de líquidos com mais frequência no decorrer do dia, para minimizar a sensação de boca seca.

Devido a ressecção da lesão no rebordo alveolar, a prótese total que ele fazia uso, não possuía mais adaptação. Foi confeccionada uma nova prótese total, que ficou bem adaptada e sem causar machucaduras.

O paciente relatou que desde que recebeu as recomendações, não fez mais uso do cigarro, o que segundo muitos autores é um fator determinante para evitar recidivas. Além disso relatou seguir o acompanhamento médico junto com exames periódicos.

Devido a instalação da pandemia causada pelo novo coronavírus, o acompanhamento odontológico que seria feito na universidade foi adiado para quando voltarem as atividades normais.

DISCUSSÃO

Existem estudos relatando um aumento na incidência de câncer de boca principalmente na região da orofaringe, em pacientes jovens, normalmente associados ao HPV, não-tabagistas e que não fazem a ingestão de álcool (CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA, 2011; KAMINAGAKURA, et al., 2012; TUMBAN, 2019). Apesar disso, existe um consenso entre os autores em relação aos principais fatores para o desenvolvimento do CEC. São eles: o gênero masculino; idade a partir da quinta década de vida; tabagismo (tempo e dose-dependente), especialmente quando associados ao consumo de bebidas alcoólicas (TOMMASI, 2013; INCA, 2020; NEVILLE, et al., 2016; SCHEIDT, 2012; CARVALHO, 2017; RIBEIRO, 2015; ABDO, 2002; OLIVEIRA, et al., 2006; TEIXEIRA, et al., 2009).

O paciente relatado nesse caso se enquadra nessas características de maior risco, salvo que relatou não fazer uso de bebidas alcoólicas. Além dos dados já descritos, as características clínicas observadas durante o exame físico, condiziam com as descritas pela literatura, as quais levaram a uma hipótese diagnóstica assertiva e rápida conduta.

Um estudo feito por de Ariyoshi *et al.* (2008) *apud* Tommasi (2013, p. 826), abrangendo 1816 casos de CEC intraoral, evidenciou que 40,2% das lesões eles foram na língua, 32,7% na gengiva, 10,1% na mucosa jugal e 9,0% no assoalho bucal. Entretanto, a lesão observada nesse indivíduo encontrava-se no rebordo alveolar inferior, anterior à região do trígono retromolar, área pouco comum de

acometimento de CEC bucal (LEMONS JUNIOR, et al., 2013; TOMMASI, 2013; NEVILLE, et al., 2016). Uma hipótese que poderia explicar o surgimento da lesão neste local, nesse paciente, seria de que, por incidência de possíveis machucaduras causadas pelo uso da prótese total, de forma recorrente, facilitaria a ação dos agentes carcinogênicos do tabaco nessa região, proporcionando o desenvolvimento da lesão. Segundo uma comparação entre quatro estudos, considerando apenas a boca intraoralmente, observa-se que a região do rebordo alveolar juntamente com a região anterior do triângulo retromolar, é o foco de aproximadamente 4% dos casos, como ressaltado na tabela 1. A variação de incidência em cada sítio, nos diferentes estudos, sofre alterações devido as diferenças de população estudada e seus diferentes hábitos, em diferentes regiões do mundo (TOMMASI, 2013; TEIXEIRA, et al., 2009; OLIVEIRA, et al., 2006; ABDO, 2002).

Todavia, em nenhum dos estudos, o rebordo alveolar inferior, ou a região retromolar, que pode ser encaixada como o sítio anatômico encontrado no paciente relatado, teve grande ocorrência. A presença de tumores malignos em regiões menos prevalentes, especialmente aquelas localizadas em região posterior, pode dificultar ou retardar o diagnóstico, visto que lesões iniciais costumam ser assintomáticas.

Localização anatômica	Estudo 1 ²		Estudo 2 ³		Estudo 3 ⁴		Estudo 4 ⁵		Média	
	Nº casos	% casos	Nº casos	% casos	Nº casos	% casos	Nº casos	% casos	Nº casos	% casos
Total de casos	188	100%	1816	100%	276	100%	154	100%	2434	100%
Língua	49	26,06%	730	40,20%	95	34,42%	34	22,08%	908	37,31%
Gengiva	-	-	594	32,70%	8	2,90%	10	6,49%	612	25,14%
Assoalho Bucal	51	27,13%	163	9,00%	92	33,33%	43	27,92%	349	14,36%
Mucosa Jugal	9	4,79%	183	10,10%	11	3,99%	10	6,49%	213	8,77%
Demais áreas	19	10,11%	145	8,00%	-	-	25	16,23%	189	7,78%
Região retromolar	36	19,15%	-	-	20	7,25%	24	15,58%	80	3,29%
Palato duro	8	4,26%	-	-	50	18,12%	8	5,19%	66	2,71%
Rebordo alveolar	16	8,51%	-	-	-	-	-	-	16	0,66%

2 Adaptado de Teixeira, et al., 2009.

3 Adaptado de Ariyoshi, et al., 2008 citado por Tommasi, 2013, p. 826.

4 Adaptado de Oliveira, et al., 2006.

5 Adaptado de Abdo, 2002.

Tabela 1: Comparação entre quatro estudos referente a localização anatômica de maior prevalência de CEC intra oral.

Fonte: Da autora, 2020.

Cerca de metade dos pacientes são diagnosticados com CEC bucal em estágios avançados (WARNAKULASURIYA, 2009). Isso se dá por diversos fatores, como a falta de conhecimento do CD em reconhecer sinais de malignidade e a falta de habilidade para uma anamnese cautelosa, levando a um diagnóstico e tratamento errôneo; pela precariedade do sistema de saúde e políticas públicas; mas principalmente pela falta de informação e conhecimento que a população tem sobre a patologia, o que leva a maioria da população, principalmente aqueles indivíduos de menores condições socioeconômicas, não procurarem um profissional de forma preventiva. Além disso, o fato de as lesões iniciais normalmente serem assintomáticas, pode atrasar o diagnóstico (BANDEIRA, et al., 2017; CUNHA, 2019; LEMOS JUNIOR, et al., 2013).

A busca por menores taxas de incidência de casos avançados exige uma mudança cultural em toda sua abrangência, que depende basicamente de conhecimento e consciência, de todas as áreas envolvidas, população, governantes e profissionais. Um trabalho que exige persistência, visto que os resultados são alcançados a longo prazo.

Algumas medidas já vêm sendo desenvolvidas e até implantadas, porém de uma forma pouco incisiva e pouco efetiva, o que leva a considerar a necessidade de buscar medidas diferentes das de costume, para que essa mudança nas estatísticas possa de fato começar a aparecer, e os frutos de menores incidências das lesões malignas, maiores taxas de diagnóstico precoce e melhores prognósticos possam ser finalmente colhidos.

Considerando que a lesão relatada, passou por um processo evolutivo, até se apresentar da forma como foi diagnosticada, pode-se supor que, na hipótese desse paciente ter recebido esclarecimentos que poderiam ter proporcionado a ele informações sobre o câncer bucal, seus fatores de risco, orientações de como observar alterações na cavidade oral, bem como incentivo a consultas periódicas ao CD, a lesão poderia ter sido encontrada em estágios mais iniciais. Nesse caso haveria os benefícios de um diagnóstico precoce.

É fundamental mantê-lo motivado a seguir sem hábitos de risco, afim de reduzir o risco de recidivas, e manter uma boa qualidade de vida pós tratamento.

Isso torna-se importante, visto que a ocorrência de recidivas pode piorar o prognóstico, e o fator mais comum para que isso ocorra é a não eliminação dos fatores de risco, o que aumenta em até seis vezes a chance de recorrência. (TOMMASI, 2013; CARVALHO, 2017; OLIVEIRA, et al., 2006; EL NAGGAR, 2017; NEVILLE, et al., 2016).

CONCLUSÃO

O CEC bucal é uma neoplasia maligna bastante frequente, e está correlacionado especialmente ao hábito do tabagismo em qualquer de suas formas, especialmente quando associado ao consumo de bebidas alcoólicas.

Pode apresentar diferentes características clínicas que variam desde a manifestação de lesões com potencial de malignização até nódulos endurecidos com ulcerações, que em estágios mais avançados podem ser sintomáticos e comprometer estruturas nobres.

O prognóstico é fortemente dependente do estágio da lesão no momento do diagnóstico, sendo de grande importância realizar estratégias de prevenção primária e secundária, com o intuito de prevenir e identificar lesões em estágios iniciais. Estimulando tanto os profissionais de saúde, como a população em geral a busca incansável por cada vez mais diagnósticos precoces dessa patologia.

Embora o paciente relatado neste trabalho tenha sido diagnosticado com uma lesão em fase não inicial de CEC bucal no rebordo alveolar inferior, recebeu pronto atendimento, além de exames complementares, encaminhamento e um tratamento imediato. Cessou o hábito do tabagismo, e encontra-se atualmente em remissão da doença, sem sequelas ou recidiva e em acompanhamento.

REFERÊNCIAS

- ABDO, E. N.; GARROCHO, A. A.; AGUIAR, M. C. F. Perfil do paciente portador de carcinoma epidermóide da cavidade bucal, em tratamento no Hospital Mario Penna em Belo Horizonte. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Belo Horizonte, v. 48, n. 3, p. 357-362, 2002.
- ANDRADE, E. D. et al. **Emergências Médicas em Odontologia**. 3. Ed. São Paulo: Artes Médicas, 2011.
- ANDRADE, E. D. **Terapêutica Medicamentosa em Odontologia**. 3. Ed. São Paulo: Artes Médicas, 2014.
- BANDEIRA, C. M. et al. Como melhorar o diagnóstico precoce do câncer bucal? **Ciência Odontológica Brasileira**, São José dos Campos, v. 20, n. 4, p. 25-31, 2017.
- BARGAN, J.; SARRION, G.; JUMENES, Y. *Oral cancer: clinical features*. **Oral Oncol**, jun. 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837510000989?via%3Dihub> Acesso em: 24 maio 2020.

BRASIL, Portaria SES-DF Nº 342 de 28 de junho de 2017, publicada no DODF Nº 124 de 30 de junho de 2017. Dispõe sobre o Protocolo de Atenção à Saúde: Estomatologia, Distrito Federal, 2017. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/04/6.-Estomatologia.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. **INCA**: Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/impressao.asp?op=cv&id=54>. Acesso em 01 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **INCA**: Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. Acesso em: 03 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **INCA**: Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 03 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM**: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lucia Amaral Eisenberg. 6. ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2004.

CALANDRO, T. L. L. et al. Utilização do teste com o azul de toluidina como método auxiliar no diagnóstico de lesões orais. **Revista Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v.68, n.2, p.196-199, dez.2011.

CALDAS, J. M. P. et al. Reflexões epidemiológicas sobre câncer oral – um problema de saúde pública. In: VELOSO, H. H. P.; CALDAS, J. M. P.; SOARES, M. S. M. **Tratamento multidisciplinar em pacientes oncológicos**. João Pessoa: Mídia Gráfica e Editora, 2019. p. 42 - 57.

CAPUTO, L. F. G.; GITIRANA, L. B.; MANSO, P. P. A. Técnicas histológicas. In: MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. 2ed. Rio de Janeiro: EPSJV - IOC, 2010. p. 89-188.

CARVALHO, J. H. **Tempo de recidiva e sobrevida segundo características tumorais em pacientes com câncer de cavidade oral assistidos em hospital público federal especializado no tratamento de câncer no Rio de Janeiro**. 2017. 111f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro Instituto de Medicina Social, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: http://www.bdt.uerj.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=12536. Acesso em: 16 out. 2020.

CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA. **Câncer de boca causado por sexo oral avança no Brasil**, 2011. Disponível em: <https://website.cfo.org.br/cancer-de-boca-causado-por-sexo-oral-avanca-no-brasil/>. Acesso em: 29 nov. 2020.

CUNHA, P. A. S. M. A.; VELOSO, D. J. Diagnóstico tardio do câncer de boca e significado para pacientes. In: VELOSO, H. H. P.; CALDAS, J. M. P.; SOARES, M. S. M. **Tratamento multidisciplinar em pacientes oncológicos**. João Pessoa: Mídia Gráfica e Editora, 2019. p. 69 - 75.

DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: **DeCS. rev. e ampl.** São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2020. Disponível em: < <http://decs.bvsalud.org> >. Acesso em: 20 ago. 2020.

EL-NAGGAR, A. K. et al. **WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4ed.** Lyon: IARC Press, 2017.

GAETTI-JARDIM, E. C. et al. Carcinoma de células escamosas de grandes dimensões. **Revista Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba, v.31, n.02, p.09-13, 2010.

GONSALVES, J. G. A. et al. Laserterapia aplicada ao tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos. Uma análise bibliométrica. **Research, Society and Development**, jun. 2020. Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/4938>. Acesso em: 19 out. 2020.

HUPP, J. R.; ELLIS, E.; TUCKER, M.R. **Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea**. 6. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

KAMINAGAKURA, E. et al. *High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients*. **International Journal of Cancer**. n. 130, p. 1726- 1732, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.26185>. Acesso em: 29 nov. 2020.

KURKIVUORI, ET AL. *Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci*. **Oral Oncology**. n. 43, p. 181-186, 2007.

LEMONS JUNIOR, C. A. et al. Câncer de boca baseado em evidências científicas. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**. São Paulo, v. 67, n. 03, p. 178 – 186, 2013.

LOURENÇO, E. A. et al. Utilização do “punch” em biopsias da mucosa oral. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 17-20, 1984.

MERCUCCI, G.; **Fundamentos de Odontologia: Estomatologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral & Maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

OLIVEIRA, L. R. et al. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. **J Bras Patol Med Lab**, São Paulo, v.42, n.5, p.385-392, outubro 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-O: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia**. 3. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2005.

RIBEIRO N. A. **Importância do diagnóstico precoce do câncer bucal e suas implicações na estratégia de saúde da família**. 2013. 53 folhas. TCC para Especialização – Universidade Federal de Minas Gerais, Araújo, 2013.

RIBEIRO, F. A. **Caracterização da expressão molecular da podoplanina e do KI- 67 nas displasias epiteliais e carcinomas de células escamosas orais: análise da transformação maligna**. 2015. 117F. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2015.

SARDELLA, A. S.; POLIGNANO, G. A. C. Incidência do carcinoma de células escamosas da cavidade oral em jovens. **Caderno de Odontologia do Unifeso**. Teresópolis, v.1, n.2, p4-15, 2019.

SCANLON, C. S. et al. *Biomarkers of Epithelial-Mesenchymal Transition in Squamous Cell Carcinoma*. **Journal of dental research**. v. 92, n. 02, p. 114-121, 2013.

SCHEIDT, J. H. G. *Characteristics of oral squamous cell carcinoma in users or non users of tobacco and alcohol*. **Rev Odonto Ciencia**. Rio Grande do Sul, v.27, n.1; p.69-73, 2012.

SOARES, M. S. M.; CHIMENOS-KÜSTNER, E.; VELOSO, H. H. P. Câncer bucal: prevenção e diagnóstico. IN: VELOSO, H. H. P.; CALDAS, J. M. P.; SOARES, M. S.

M. **Tratamento multidisciplinar em pacientes oncológicos**. João Pessoa: Mídia Gráfica e Editora, 2019. p. 76 - 86.

SOLANO, N. et al. *Management of patients with oral cancer during the covid-19 pandemic*. **Journal of Oral Medicine and Oral Surgery**, Venezuela, v. 27, n. 4, p. 1- 5, 2020.

TEIXEIRA, A. K. M., et al. Carcinoma Espinocelular da Cavidade Bucal: um Estudo Epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.55, n.3, p.229-236, 2009.

TOMMASI, M. H. **Diagnóstico em Patologias Bucal**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

TUMBAN, E. *A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers*. **Journal Viruses**, Michigan, v.11, n. 10, p. 922-941, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/10/922>. Acesso em: 29 nov. 2020.

VILARDI, B. M. R.; VILARDI, T. M. R. Azul de Toluidina contra o câncer: bom e barato. **FOL**, Faculdade de Odontologia de Lins/Unimep, v. 26, n. 2, p. 99 – 100, 2016.

WARNAKULASURIYA, S. *Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer*. **Oral Oncol**. **Oral Oncol**, v. 45, n. 4-5, p. 309-316, 2009.


WERNER, B. et al. Uso prático da Imuno histoquímica em patologia cirúrgica. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, n. 5, p. 353-364, 2005.

YOSHIDA, W. B. Redação do relato de caso. **J Vasc Bras**, v. 6, n. 2, p. 112-113, 2007.



CAPÍTULO 11

COMO O HIV RESISTE ÀS TERAPIAS GÊNICAS BASEADAS EM EDIÇÃO DO GENOMA (CRISPR-CAS9)

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161011>

Vanessa Mazzardo

Graduanda em Medicina
Universidade Paranaense
Umuarama, Paraná, Brasil

Elisângela de Oliveira Pereira

Graduanda em medicina
Universidade Estácio de Sá
Angra dos Reis, Rio de Janeiro

Hoctávio Pereira de Sá

Graduando em Medicina
Centro Universitário de Mineiros
Mineiros, Goiás

Luiz Vicente Antunes Zappellini

Graduado em Medicina
Universidade do Extremo Sul Catarinense
Criciúma, Santa Catarina

Mayara Zandona Boscari

Graduanda de medicina
Fundação Assis gurgacz
Cascavel, Paraná

Henrique Muller Genero

Graduado em Medicina
Universidade da Região de Joinville
Joinville, Santa Catarina

RESUMO: O vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) permanece como um dos maiores desafios da biomedicina moderna devido à sua capacidade de persistir em reservatórios celulares e de desenvolver resistência a diferentes estratégias terapêuticas. A tecnologia CRISPR-Cas9, ao permitir a clivagem específica do DNA

proviral integrado, surgiu como uma abordagem promissora para a eliminação do HIV. Contudo, a elevada taxa de mutação e a plasticidade adaptativa do vírus possibilitam o surgimento de mecanismos de escape, que comprometem a eficácia dessa ferramenta. Nesta revisão narrativa, foram analisadas as evidências atuais sobre os processos de resistência do HIV ao CRISPR-Cas9, incluindo mutações nos sítios-alvo, reparo impreciso por NHEJ, seleção de variantes de quasiespecies, variabilidade intersubtipo e manutenção de reservatórios latentes. Também foram discutidas estratégias de contorno, como o uso de múltiplos sgRNAs, o direcionamento a regiões altamente conservadas, a combinação com terapia antirretroviral, a exploração de nucleases alternativas e a otimização dos sistemas de entrega. Conclui-se que, embora o HIV apresente diversas rotas adaptativas de escape, avanços tecnológicos e terapêuticos integrados podem ampliar a eficácia do CRISPR-Cas9, aproximando a comunidade científica do objetivo de uma cura funcional ou esterilizante da infecção.

PALAVRAS-CHAVE: HIV; CRISPR-Cas9; resistência viral; escape viral; edição genômica.

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) permanece como um dos maiores desafios biomédicos globais, mesmo após mais de quatro décadas de intensa investigação científica. Os avanços na terapia antirretroviral combinada (TARV) transformaram a infecção por HIV em uma condição crônica controlável, mas a eliminação definitiva do vírus continua fora do alcance devido à formação de reservatórios virais latentes em células do sistema imune, principalmente linfócitos T CD4⁺ de memória (Ghosh, 2023). Diante dessa limitação, novas estratégias curativas têm sido exploradas, entre elas a aplicação do sistema CRISPR-Cas9, uma ferramenta de edição genômica capaz de reconhecer e clivar sequências específicas de DNA viral integrado (Vosoo *et al.*, 2025).

Em modelos experimentais, a utilização de nucleases CRISPR-Cas9 guiadas por RNA (sgRNA) mostrou-se capaz de remover ou inativar fragmentos essenciais do genoma do HIV, reduzindo significativamente a replicação viral e prevenindo a reativação dos reservatórios. Essa abordagem abriu perspectivas inéditas para terapias funcionais e até curativas, baseadas não apenas no bloqueio da replicação, mas na eliminação direta do provírus integrado (Zubair *et al.*, 2025).

Contudo, resultados subsequentes revelaram um obstáculo importante: a alta plasticidade genética do HIV permite o surgimento de mutações que conferem escape viral frente ao ataque do CRISPR-Cas9 (Lebbink *et al.*, 2017). Esse fenômeno ocorre porque o vírus, caracterizado por uma taxa de mutação extremamente elevada, pode adquirir alterações nos sítios de reconhecimento do sgRNA ou aproveitar mecanismos de reparo celular (como o Non-Homologous End Joining, NHEJ) para

introduzir indels que impedem a clivagem subsequente (Das; Binda; Berkhout, 2019). Além disso, a presença de múltiplas variantes quasispecies e a integração do provírus em diferentes regiões genômicas aumentam ainda mais a resiliência do HIV frente à edição genética (Borrajó, 2025).

Assim, compreender como o HIV desenvolve resistência ao CRISPR-Cas9 não é apenas um exercício teórico, mas uma etapa crucial para o avanço de terapias baseadas em edição genômica. A identificação dos mecanismos moleculares de escape pode orientar o desenvolvimento de estratégias combinatórias, como o uso de múltiplos sgRNAs, o direcionamento a regiões altamente conservadas e a integração com TARV, de modo a reduzir as chances de seleção de variantes resistentes (Cisneros; Cornish; Hultquist, 2022).

O presente artigo de revisão narrativa tem como objetivo explorar, de forma crítica e abrangente, os mecanismos pelos quais o HIV consegue escapar da ação do CRISPR-Cas9, analisando as evidências experimentais disponíveis e discutindo potenciais caminhos para superar essas barreiras no futuro.

METODOLOGIA

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, voltada a reunir, analisar criticamente e discutir as evidências disponíveis sobre os mecanismos de escape do HIV frente ao sistema de edição genômica CRISPR-Cas9. Diferentemente das revisões sistemáticas, que seguem protocolos de seleção altamente padronizados, a revisão narrativa permite maior flexibilidade na incorporação de diferentes tipos de publicações, incluindo artigos originais, revisões, estudos pré-clínicos e relatos conceituais, possibilitando uma compreensão mais ampla e contextualizada do tema.

Foram consultadas bases de dados acadêmicas amplamente reconhecidas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science, publicados entre 2020 e 2025, utilizando combinações dos seguintes descritores em inglês: *"HIV"*, *"CRISPR-Cas9"*, *"viral escape"*, *"resistance"*, *"genome editing"*, *"provirus"*, *"multiplex guide RNA"* e *"latency"*. Termos equivalentes em português foram também aplicados para identificar publicações nacionais e regionais.

Incluiu-se artigos que tratassem especificamente da interação entre CRISPR-Cas9 e o HIV, com foco nos mecanismos moleculares de escape viral, bem como estratégias de mitigação desse fenômeno. Excluíram-se estudos que abordassem exclusivamente a edição de correceptores celulares (como CCR5 e CXCR4) sem análise direta dos mecanismos de resistência viral, bem como artigos de opinião sem fundamentação experimental ou revisão crítica consistente.

A análise dos textos selecionados foi realizada em três etapas. Primeiramente, procedeu-se à leitura exploratória dos títulos, resumos e palavras-chave, a fim de verificar a pertinência do conteúdo. Em seguida, efetuou-se a leitura integral das publicações elegíveis, com extração das principais informações referentes a mutações no sítio-alvo, diversidade de quasiespecies, reparo impreciso por NHEJ, variabilidade intersubtipo, integração em reservatórios latentes e estratégias de contorno. Por fim, os dados foram organizados de maneira descritiva e comparativa, permitindo a identificação de convergências, divergências e lacunas no conhecimento atual.

A redação seguiu uma estrutura clássica de revisão narrativa, iniciando-se pela introdução e contextualização do problema, seguida da discussão dos mecanismos de escape, análise das estratégias propostas na literatura para superá-los, e considerações finais sobre implicações clínicas e perspectivas futuras. O rigor metodológico foi garantido pela busca em múltiplas bases de dados, pelo uso de palavras-chave variadas, pela inclusão de artigos de diferentes naturezas (experimentais e revisões) e pela análise crítica da qualidade e relevância de cada estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

MECANISMOS DE ESCAPE VIRAL

A eficácia terapêutica do CRISPR-Cas9 contra o HIV-1 depende diretamente da habilidade do complexo Cas9-sgRNA em reconhecer e clivar sequências específicas do DNA proviral integrado no genoma da célula hospedeira. No entanto, a elevada taxa de mutação do HIV, aliada à sua plasticidade adaptativa, confere ao vírus a capacidade de escapar à pressão seletiva exercida por essa tecnologia. A seguir, descrevem-se os principais mecanismos identificados experimentalmente (Borrajó, 2025).

O mecanismo mais frequente de escape ocorre por mutações pontuais, inserções ou deleções (indels) no local de ligação do sgRNA. O HIV apresenta uma taxa de erro de transcrição de 3×10^{-5} por nucleotídeo, resultante da baixa fidelidade da transcriptase reversa. Essas alterações podem afetar regiões críticas, como a sequência de seed (10–12 nucleotídeos iniciais) e a sequência adjacente ao motivo PAM (Protospacer Adjacent Motif). Estudos mostraram que uma única substituição de nucleotídeo pode abolir a ligação do sgRNA e impedir a clivagem pela Cas9, resultando em vírus resistentes que continuam replicando-se eficientemente. Esse fenômeno foi confirmado em culturas celulares onde o HIV rapidamente adquiriu mutações protetoras após ciclos de replicação sob pressão seletiva do CRISPR (Kostyushev *et al.*, 2019; Riesenber *et al.*, 2022).

O HIV circula em cada indivíduo como um conjunto de variantes genéticas denominadas quasispecies, produto da alta taxa de mutação e recombinação durante a replicação viral. Quando o CRISPR-Cas9 é direcionado contra uma sequência específica, variantes pré-existentes que possuem mutações parciais nesse alvo são selecionadas positivamente, passando a dominar a população viral. Esse processo é análogo ao escape observado frente a fármacos antirretrovirais e ilustra como a pressão seletiva de uma única intervenção pode não ser suficiente para controlar o vírus (Okoli *et al.*, 2018).

Após a clivagem do DNA proviral pela Cas9, a célula hospedeira utiliza o mecanismo de reparo Non-Homologous End Joining (NHEJ) para religar a fita dupla quebrada. Esse processo é notoriamente propenso a erros, gerando pequenas inserções ou deleções que, em vez de inativar o vírus, podem modificar o sítio de reconhecimento do sgRNA de modo a impedir novos cortes. Em alguns casos, esse reparo resulta em um provírus funcional, mas resistente à ação da Cas. Assim, paradoxalmente, a tentativa de erradicar o HIV pode favorecer a emergência de variantes mais resistentes (Das; Binda; Berkhout, 2019).

A diversidade genética do HIV-1 é também observada em nível intersubtipo, com diferenças significativas entre os subtipos A, B, C e outros grupos circulantes. Como o design de sgRNAs geralmente é baseado em sequências de referência de determinados subtipos (frequentemente o subtipo B, mais estudado em países ocidentais), guias projetados podem não ter eficiência equivalente contra outras variantes predominantes em diferentes regiões geográficas. Essa variabilidade intersubtipo reduz a aplicabilidade universal do CRISPR-Cas9 e abre espaço para escape em populações infectadas por subtipos divergentes (Bhowmik; Chaubey, 2022).

O HIV integra seu DNA em múltiplos sítios do genoma do hospedeiro, estabelecendo reservatórios latentes principalmente em linfócitos T de memória. Essa integração múltipla significa que diferentes cópias provirais coexistem em um mesmo indivíduo, e nem todas são igualmente acessíveis ou suscetíveis ao ataque do CRISPR-Cas9. Mesmo que parte dessas cópias seja inativada, outras podem permanecer intactas, garantindo a persistência da infecção e funcionando como fontes de reinfeção após interrupção da terapia. Esse mecanismo reforça a dificuldade de alcançar a cura esterilizante apenas com a edição genômica (Magro; Calistri; Parolin, 2022).

Na prática, o escape do HIV frente ao CRISPR-Cas9 ocorre por uma combinação dos mecanismos descritos: mutagênese direta, seleção de variantes pré-existentes, reparo celular impreciso e heterogeneidade viral. Essa rede de estratégias adaptativas reflete a robustez evolutiva do HIV e explica porque abordagens de edição com alvos únicos tendem a falhar a médio prazo (Saifullah *et al.*, 2024).

ESTRATÉGIAS DE CONTORNO

A elevada plasticidade genética do HIV e sua capacidade de desenvolver resistência frente ao CRISPR-Cas9 exigem o desenvolvimento de abordagens mais sofisticadas para reduzir a probabilidade de escape viral. Uma das principais estratégias propostas é o uso de múltiplos RNAs guias simultaneamente, configurando um ataque multiplexado. Essa abordagem tem demonstrado bons resultados em estudos *in vitro*, pois força o vírus a acumular diversas mutações em diferentes regiões do genoma de maneira concomitante, algo altamente improvável em função das restrições funcionais impostas ao próprio ciclo replicativo. Outra alternativa importante é o direcionamento da edição para regiões altamente conservadas do genoma viral, como os long terminal repeats (LTRs) e genes estruturais e regulatórios essenciais, entre eles *tat*, *rev* e *gag*. Essas regiões apresentam baixa tolerância a mutações, de modo que alterações nelas tendem a comprometer a replicação viral, limitando as possibilidades de escape (Sandhu *et al.*, 2025).

O CRISPR-Cas9 também pode ser mais eficaz quando combinado com a terapia antirretroviral combinada (TARV). Nessa configuração, os fármacos reduzem a replicação ativa do vírus e, conseqüentemente, a chance de surgimento de mutações de resistência, enquanto a edição genômica atua sobre os provírus já integrados e latentes. Evidências experimentais indicam que a associação sequencial de antirretrovirais de ação prolongada, como a LASER-ART, com CRISPR-Cas9 conseguiu reduzir de forma significativa os reservatórios virais em modelos animais, eliminando inclusive a infecção em alguns indivíduos humanizados (Gendelman; Khalili, 2019; Gurrola *et al.*, 2024).

Além do uso combinado com a TARV, a exploração de nucleases alternativas tem recebido atenção crescente. Enzimas como Cas12a (Cpf1), que reconhece motivos PAM distintos e gera quebras com extremidades coesivas, ou Cas13, que atua diretamente sobre o RNA viral degradando transcritos essenciais, ampliam o leque de possibilidades terapêuticas. Variantes menores de Cas9, derivadas de diferentes espécies bacterianas, também oferecem vantagens na vetorização e podem reconhecer regiões adicionais do genoma viral. A eficácia dessas abordagens, contudo, depende de sistemas de entrega eficientes que atinjam reservatórios de difícil acesso, como os tecidos linfáticos e o sistema nervoso central. Nesse sentido, vetores adeno-associados (AAV), nanopartículas lipídicas e exossomos modificados têm sido avaliados como ferramentas de transporte mais precisas e seguras (Zhang *et al.*, 2025).

Há uma tendência crescente em considerar o monitoramento genômico em tempo real como parte essencial das futuras aplicações clínicas. Essa estratégia permitiria identificar precocemente mutações de escape e adaptar dinamicamente o design dos RNAs guias, de forma semelhante ao processo de atualização contínua das vacinas contra vírus sazonais. O enfrentamento da resistência do HIV ao CRISPR-Cas9 não dependerá apenas do aprimoramento de nucleases ou do desenho de

guias mais eficientes, mas da integração de múltiplas soluções complementares, combinando edição multiplexada, alvos conservados, terapias combinadas e vigilância adaptativa em longo prazo (Liao *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

O uso do CRISPR-Cas9 como estratégia terapêutica contra o HIV representa um avanço notável no campo da edição genômica aplicada a infecções virais crônicas. Estudos experimentais demonstraram que a tecnologia é capaz de inativar ou remover sequências provirais integradas, reduzindo a replicação viral e oferecendo perspectivas reais para intervenções curativas. No entanto, a elevada plasticidade genética do HIV impõe barreiras significativas, sobretudo pela ocorrência de mutações no sítio-alvo, reparo impreciso mediado por NHEJ, seleção de variantes de quasiespecies, variabilidade intersubtipo e manutenção de reservatórios latentes. Esses mecanismos de escape, já amplamente documentados, reiteram a resiliência adaptativa do vírus e a dificuldade histórica de sua erradicação.

As estratégias propostas na literatura apontam para a necessidade de uma abordagem multimodal e integrada, que combine múltiplos sgRNAs direcionados a regiões altamente conservadas, utilize variantes alternativas da família CRISPR (como Cas12 e Cas13), explore métodos otimizados de entrega a reservatórios inacessíveis e se associe de forma sinérgica à terapia antirretroviral combinada (TARV). Ensaios pré-clínicos, como aqueles que combinaram LASER-ART e CRISPR-Cas9, já indicam o potencial dessa integração em reduzir significativamente a carga viral e até alcançar a eliminação completa do provírus em modelos animais.

Apesar dos avanços, diversos desafios permanecem, incluindo a necessidade de segurança a longo prazo, a prevenção de efeitos off-target, a viabilidade da entrega sistêmica em humanos e a adaptação contínua do sistema frente às mutações emergentes do HIV. O futuro da aplicação clínica dependerá, portanto, da capacidade da comunidade científica em desenvolver terapias de edição genômica dinâmicas, adaptativas e combinatórias, capazes de superar a rápida evolução viral.

Em síntese, embora o HIV tenha demonstrado múltiplas formas de escapar ao CRISPR-Cas9, a própria evolução da tecnologia, aliada ao conhecimento crescente sobre os mecanismos de resistência, abre espaço para o desenho de estratégias cada vez mais precisas e resilientes. A transição desse conhecimento para a prática clínica exigirá não apenas inovação tecnológica, mas também rigor ético, monitoramento genético em tempo real e integração com abordagens terapêuticas já consolidadas. Nesse cenário, a edição genômica não deve ser vista como substituto da TARV, mas como uma ferramenta complementar capaz de aproximar a ciência da tão almejada cura funcional ou esterilizante da infecção pelo HIV.

REFERÊNCIAS

BHOWMIK, Ruchira; CHAUBEY, Binay. CRISPR/Cas9: a tool to eradicate HIV-1. **AIDS Research and Therapy**, v. 19, n. 1, p. 58, 2022.

BORRAJO, Ana. Breaking barriers to an HIV-1 cure: innovations in gene editing, immune modulation, and reservoir eradication. **Life**, v. 15, n. 2, p. 276, 2025.

CISNEROS, William J.; CORNISH, Daphne; HULTQUIST, Judd F. Application of CRISPR-Cas9 gene editing for HIV host factor discovery and validation. **Pathogens**, v. 11, n. 8, p. 891, 2022.

DAS, Atze T.; BINDA, Caroline S.; BERKHOUT, Ben. Elimination of infectious HIV DNA by CRISPR-Cas9. **Current opinion in virology**, v. 38, p. 81-88, 2019.

GENDELMAN, Howard E.; KHALILI, Kamel. J-109 Sequential administration of LASER ART and CRISPR-Cas9 can facilitate HIV-1 elimination in humanized mice. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 81, p. 55, 2019.

GHOSH, Arun K. Four decades of continuing innovations in the development of antiretroviral therapy for HIV/AIDS: Progress to date and future challenges. **Global health & medicine**, v. 5, n. 4, p. 194-198, 2023.

KOSTYUSHEV, Dmitry et al. Orthologous CRISPR/Cas9 systems for specific and efficient degradation of covalently closed circular DNA of hepatitis B virus. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 9, p. 1779-1794, 2019.

LEBBINK, Robert Jan et al. A combinational CRISPR/Cas9 gene-editing approach can halt HIV replication and prevent viral escape. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 41968, 2017.

LIAO, Yu et al. Biomedical Interventions for HIV Prevention and Control: Beyond Vaccination. **Viruses**, v. 17, n. 6, p. 756, 2025.

MAGRO, Gloria; CALISTRI, Arianna; PAROLIN, Cristina. How to break free: HIV-1 escapes from innovative therapeutic approaches. **Frontiers in Virology**, v. 2, p. 933418, 2022.

OKOLI, Arinze et al. CRISPR/Cas9 —advancing orthopoxvirus genome editing for vaccine and vector development. **Viruses**, v. 10, n. 1, p. 50, 2018.

RIESENBERG, Stephan et al. Improved gRNA secondary structures allow editing of target sites resistant to CRISPR-Cas9 cleavage. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 489, 2022.

SAIFULLAH, M. et al. The CRISPR-Cas9 induced CCR5 Δ 32 mutation as a potent gene therapy

methodology for resistance to HIV-1 variant: a review. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**, v. 28, n. 6, 2024.


SANDHU, Abdul Sami et al. Precision Strikes on HIV: CRISPR/Cas9-Mediated Disruption of CCR5 and CXCR4 to Block Viral Entry and Establish Cellular Immunity. **Indus Journal of Bioscience Research**, v. 3, n. 6, p. 663-669, 2025.

VOSOO, Kmrn et al. Innovative Treatments and New Strategies in the Control of HIV. **International Journal of Medical Reviews**, v. 12, n. 3, p. 954-958, 2025.

ZHANG, Chen et al. Unique molecular signatures in rebound viruses from antiretroviral drug and CRISPR-treated HIV-1-infected humanized mice. **Communications Biology**, v. 8, n. 1, p. 1077, 2025.

ZUBAIR, Akmal et al. Current Challenges With Highly Active Antiretroviral Therapy and New Hope and Horizon With CRISPR-CAS9 Technology for HIV Treatment. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 105, n. 5, p. e70121, 2025.

NOVAS FRONTEIRAS DA METFORMINA: UMA REVISÃO NARRATIVA COM EVIDÊNCIAS ATUAIS PARA USOS CLÍNICOS E POTENCIAIS TERAPÊUTICOS PARA ALÉM DA DIABETES TIPO II

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161012>

Maria Eduarda Mendes da Cunha Neves Brito

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Karina Santos de Faria

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Mônica Martinez Segura Teixeira Coelho

Prof.
Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A metformina, tradicionalmente um dos pilares no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, tem ganhado destaque nas últimas décadas por seu potencial além do controle glicêmico. Diversos estudos apontam que seus efeitos metabólicos e celulares, especialmente sobre as vias da AMPK, mTOR e IGF-1, podem influenciar positivamente processos envolvidos em múltiplas patologias. Diante desse cenário, esta revisão narrativa teve como objetivo sintetizar e discutir as evidências atuais sobre as aplicações clínicas não diabéticas da metformina e seu potencial terapêutico emergente em outras áreas da medicina. Nos achados, a metformina demonstrou benefícios bem estabelecidos em condições ligadas à resistência insulínica: na síndrome dos ovários policísticos (SOP), melhora o perfil metabólico e pode favorecer a ovulação e a gestação. Em indivíduos com obesidade, o medicamento apresenta um efeito modesto, mas consistente, na redução do peso e de marcadores metabólicos, atuando como adjuvante às mudanças de estilo de vida. Na prevenção do diabetes tipo 2, os resultados são robustos, com a metformina reduzindo significativamente a progressão do pré-diabetes. Em contrapartida, os efeitos em outras áreas carecem de maior comprovação. Em longevidade, modelos animais sugerem um potencial geroprotetor ao retardar processos do envelhecimento, contudo, ensaios clínicos

robustos em populações não diabéticas ainda são incipientes. Achados iniciais também indicam efeitos neuroprotetores, com melhora discreta da função cognitiva em indivíduos com comprometimento leve, mas as evidências clínicas permanecem limitadas. Na oncologia, os estudos são heterogêneos, com possível benefício em tumores hormônio-dependentes e ausência de modificação significativa ou piora em neoplasias do trato digestivo, reforçando a necessidade de pesquisas que definam subgrupos e biomarcadores de resposta. Em suma, a metformina apresenta benefícios clínicos consolidados em condições ligadas à resistência insulínica, mas seus efeitos em envelhecimento, cognição e oncologia são promissores e requerem maior validação clínica. O fármaco se consolida como uma das drogas mais seguras da prática contemporânea, com grande potencial de reposicionamento. Contudo, a definição de seu papel além do diabetes dependerá de novos ensaios clínicos robustos e de longo prazo, capazes de definir com precisão seus mecanismos, dose alvo e populações-alvo para cada caso.

Palavras-Chave: *Metformina, Resistência À Insulina, Envelhecimento, Neuroproteção, Síndrome Dos Ovários Policísticos, Obesidade, Pré-Diabetes, Prevenção Do Diabetes, Câncer.*

NEW FRONTIERS OF METFORMIN: A NARRATIVE REVIEW WITH CURRENT EVIDENCE FOR CLINICAL USES AND THERAPEUTIC POTENTIAL BEYOND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT: Metformin, traditionally a cornerstone treatment for type 2 diabetes mellitus, has gained significant attention in recent decades for its potential beyond glycemic control. Multiple studies indicate that its metabolic and cellular effects, especially on the AMPK, mTOR, and IGF-1 pathways, may positively influence processes involved in various pathologies. Given this scenario, this narrative review aimed to synthesize and discuss the current evidence regarding the non-diabetic clinical applications of metformin and its emerging therapeutic potential in other areas of medicine. The findings demonstrate well-established benefits of metformin in conditions linked to insulin resistance: in polycystic ovary syndrome (PCOS), it improves the metabolic profile and may promote ovulation and pregnancy. In individuals with obesity, the drug shows a modest but consistent effect on weight reduction and metabolic markers, acting as an adjunct to lifestyle changes. In type 2 diabetes prevention, the results are robust, with metformin significantly reducing the progression from pre-diabetes. In contrast, the effects in other areas require further validation. In longevity, animal models suggest a geroprotective potential by delaying aging processes; however, robust clinical trials in non-diabetic populations

are still incipient. Initial findings also indicate neuroprotective effects, with a slight improvement in cognitive function in individuals with mild cognitive impairment, but clinical evidence remains limited. In oncology, studies are heterogeneous, with a possible benefit in hormone-dependent tumors and an absence of significant modification or even worsening in digestive tract neoplasms, reinforcing the need for research to define subgroups and response biomarkers. In summary, metformin exhibits consolidated clinical benefits in insulin resistance-related conditions, but its effects on aging, cognition, and oncology are promising and require further clinical validation. The drug is established as one of the safest in contemporary practice, with great potential for repositioning. However, defining its role beyond diabetes will depend on new, robust, and long-term clinical trials capable of precisely defining its mechanisms, target dose, and target populations for each case.

KEYWORDS: Aging, Cancer, Diabetes Prevention, Insulin Resistance, Metformin, Neuroprotection, Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, Pre-diabetes.

INTRODUÇÃO

A metformina é um fármaco antidiabético oral pertencente à classe das biguanidas, amplamente utilizada hoje como um dos principais medicamentos de primeira linha para o tratamento do Diabetes mellitus tipo 2 (DAVIDSON; PETERS, 1997).

A metformina foi descoberta a partir de um estudo realizado com a planta *Galega Officinalis* (popularmente conhecida como lilás francês), a qual era utilizada no século XVII para o tratamento de sintomas como poliúria e sede. Sintetizada pela primeira vez em 1922, ela passou anos ofuscada pela descoberta da insulina, ocorrida no mesmo período (LAMOIA; SHULMAN, 2021).

A metformina, contudo, só foi aprovada pelo FDA em 1994. Sua segurança e eficácia foram posteriormente reafirmadas pelo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), realizado em 1998, que demonstrou sua baixa incidência de acidose láctica. Essa característica a contrastou com a fenformina, outra biguanida que havia sido retirada do mercado em 1978 devido ao alto risco de acidose láctica fatal (INZUCCHI, 2002; KOLATA, 1978).

Com efeitos colaterais geralmente leves, elevada acessibilidade, posologia cômoda e seu potencial para diminuição do peso corporal, a metformina rapidamente se tornou um dos fármacos mais prescritos globalmente (THOMAS; GREGG, 2017). Conforme dados do Brasil, a Metformina está entre os cinco medicamentos mais comercializados no país, com a distribuição de 100 a 250 milhões de embalagens no ano de 2023 (ANVISA, 2023).

Apesar de seu uso consagrado no tratamento do Diabetes mellitus tipo 2, estudos recentes estão revelando que os efeitos da metformina vão muito além do controle glicêmico. Diversas pesquisas pré-clínicas e clínicas sugerem que seus mecanismos de ação pleiotrópicos, celulares e moleculares, podem ser efetivos como terapia em outras patologias. Esses mecanismos incluem a modulação de vias celulares, a ativação da AMPK, a influência sobre o metabolismo mitocondrial e as alterações na microbiota intestinal (KANETO *et al.*, 2021).

Entre essas aplicações pleiotrópicas, destacam-se o uso da metformina na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), na prevenção do Diabetes mellitus em pacientes pré-diabéticos, na diminuição do peso corporal, na redução de risco em alguns tipos de câncer, e até mesmo como um agente modulador do envelhecimento e longevidade. Embora estejam em variados estágios de investigação, essas novas aplicações terapêuticas vêm ganhando significativo espaço na literatura científica (KANETO *et al.*, 2021).

Por conseguinte, este trabalho tem como objetivo, revisar e discutir as principais aplicações clínicas não diabetogênicas da metformina, analisando as evidências disponíveis sobre seus efeitos em diferentes contextos fisiopatológicos e discutindo novas perspectivas terapêuticas atualmente em estudo.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica narrativa, cujo objetivo foi reunir, analisar e discutir as evidências científicas atuais sobre as aplicações clínicas não-diabéticas da metformina, bem como seus potenciais efeitos terapêuticos emergentes em diferentes condições. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, e Google Acadêmico, além de diretrizes e publicações oficiais de entidades como a Organização Mundial da Saúde (OMS), a American Diabetes Association (ADA) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Foram utilizadas combinações de descritores e termos livres em português e inglês. As estratégias de busca foram construídas utilizando-se os operadores booleanos AND e OR, combinando o termo principal “metformina” OR “metformin” com termos como: “novos usos clínicos”, “síndrome dos ovários policísticos” (PCOS), “obesidade”, “prevenção do diabetes tipo 2”, “envelhecimento”, “longevidade”, “câncer”, “neuroproteção”, “metformin and aging”, “metformin and cancer” e “metformin and longevity”. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas, ensaios clínicos e meta-análises publicados entre 2005 e 2025, disponíveis em português, espanhol ou inglês, que abordassem os efeitos e mecanismos da metformina em contextos não focados no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 instalada. Foram estritamente excluídas publicações duplicadas, estudos sem relação direta com o tema e textos com dados insuficientes ou de baixa relevância científica. A análise dos estudos selecionados foi conduzida

por meio de leitura crítica e categorização temática. Diante disso, o conteúdo foi estruturado em seis eixos centrais, que refletem as principais linhas de investigação sobre o uso não convencional da metformina: 1 - Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), 2 - Controle de Peso, 3 - Envelhecimento e Longevidade, 4 - Comprometimento Cognitivo, 5 - Prevenção do diabetes tipo 2 e 6 - Potenciais Aplicações Oncológicas

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uso da Metformina em Pacientes Pré Diabéticos

Pré-diabetes, é um estágio intermediário caracterizado por uma glicemia de jejum alterada, porém não alta o suficiente para entrar no corte de diabetes mellitus II, associado a outras alterações micro e macrovasculares. Esse estágio configura um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2, estima-se que aproximadamente 25% dos indivíduos com pré-diabetes desenvolvem DM2 em três a cinco anos. (SOUZA *et al.*, 2011)

Nesse contexto, atuar em indivíduos pré-diabéticos têm se tornado objetivo estratégico de saúde pública mundial. Embora a mudança intensiva do estilo de vida permaneça como primeira linha de intervenção, o uso da metformina vem destacando-se como opção farmacológica adjuvante, especialmente em indivíduos de alto risco metabólico. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

O Diabetes Prevention Program (DPP), publicado em 2002, foi o primeiro ensaio clínico a demonstrar o impacto da metformina na prevenção do DM2. Realizado com 3.234 adultos com pré-diabetes acompanhados por 2,8 anos. Nesse estudo conclui-se que o diabetes tipo 2 pode ser prevenido ou retardado em pessoas com alto risco para a doença. A incidência de diabetes foi reduzida em 58% com a intervenção no estilo de vida e em 31% com a metformina, em comparação com o placebo. Os benefícios foram evidentes independente de raça, gênero e faixa etária, assim, o estudo demonstrou que ambos os tratamentos, a modificação do estilo de vida e a metformina, quando administrados em pacientes pré-diabéticos são altamente eficazes para retardar ou prevenir o diabetes tipo 2. (KNOWLER *et al.*, 2002).

O *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS), publicado em 2015 e atualizado em 2019, realizou o seguimento a longo prazo dos participantes do estudo DPP. Os autores observaram que o efeito preventivo da metformina se manteve por até 15 anos, com redução média de 18% na incidência cumulativa de diabetes tipo 2. Esses achados reforçam a durabilidade dos benefícios da metformina e sua segurança em uso prolongado (DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP, 2015).

O Diabetes Prevention Program (DPP) demonstrou que a progressão para o diabetes mellitus tipo 2 pode ser significativamente prevenida ou retardada por meio de intervenção no estilo de vida e pelo uso de metformina. Análises subsequentes destacaram que o benefício preventivo da metformina é mais pronunciado em subgrupos de maior risco, notadamente em pacientes com obesidade mais severa ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) e em mulheres com histórico de diabetes mellitus gestacional (KNOWLER et al., 2002; RATNER et al., 2008). Além disso, análises econômicas internacionais realizadas pelo mesmo consórcio indicaram que o tratamento com metformina representa uma estratégia custo-efetiva a longo prazo, reduzindo os custos médicos cumulativos e o número de novos casos de diabetes quando comparado ao placebo (HERMAN et al., 2005; HERMAN et al., 2012). Essa conclusão é reforçada no Brasil, onde o Ministério da Saúde (2022) e outras evidências (BAILEY, 2024) confirmam a metformina como terapia de primeira linha, de baixo custo e ampla disponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS), configurando uma alternativa viável frente à crescente epidemia de diabetes no país (ROSA et al., 2018).

PATEL et al. (2023), em uma revisão sistemática e meta-análise, concluíram que existe um risco 42% menor de desenvolver DM2 em indivíduos que receberam intervenções com metformina em comparação com aqueles em grupos de intervenção sem metformina. Contudo, diversos trabalhos reforçam que mudanças no estilo de vida continuam sendo superior em eficácia, e que a metformina deve ser indicada, preferencialmente, como terapia adjuvante ou alternativa para pacientes com baixa adesão às intervenções comportamentais (MADSEN et al., 2019; MOUSAVI et al., 2023).

As diretrizes mais recentes da American Diabetes Association (ADA, 2025), corroboram com as ideias já mencionadas anteriormente, de acordo com esta a metformina deve ser considerada para a prevenção do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente em indivíduos com alto risco metabólico. Esse grupo inclui adultos jovens, entre 25 e 59 anos, com índice de massa corporal ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), histórico de diabetes gestacional, glicemia de jejum elevada ($\geq 110 \text{ mg/dL}$ ou $\geq 6 \text{ mmol/L}$) e hemoglobina glicada aumentada ($\geq 6,0\%$ ou $\geq 42 \text{ mmol/mol}$). A recomendação é particularmente indicada quando as intervenções no estilo de vida, como prática regular de atividade física, sono adequado e alimentação balanceada, não são suficientes. Além disso, a diretriz orienta o monitoramento periódico dos níveis séricos de vitamina B12, sobretudo em tratamentos prolongados, devido ao risco de deficiência associado ao uso crônico da metformina.

Em suma, é importante frisar que a decisão de iniciar metformina em pré-diabéticos deve ser individualizada, considerando perfil metabólico, risco cardiovascular, idade e adesão às mudanças de estilo de vida. Ensaios como o DPPOS indicam que uma combinação de intervenção comportamental e farmacológica pode maximizar os resultados. Assim, a metformina consolida-se como um fármaco de

importância crescente na prevenção primária do DM 2, especialmente em contextos de alta prevalência de obesidade e resistência insulínica como uma opção viável, segura e custo-efetiva

Uso da Metformina em Pacientes com Síndrome do Ovário Policístico

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), também conhecida como síndrome da anovulação crônica, é a endocrinopatia mais prevalente entre mulheres em idade reprodutiva, caracterizando-se por um conjunto de manifestações metabólicas e sinais clínicos (FEBRASGO, 2023). Essa condição está intrinsecamente ligada à resistência à insulina, disfunção endotelial e a um risco cardiovascular elevado, elementos que sublinham sua relevância como um distúrbio essencialmente metabólico, e não apenas ginecológico (ESCORIHUIELA *et al.*, 2018)

De acordo com as diretrizes internacionais mais recentes (2023), o diagnóstico da síndrome de ovários policísticos já é estabelecido na presença de hiperandrogenismo seja ele clínico ou laboratorial, associado a amenorreia ou outros distúrbios menstruais, uma vez que outras causas de hiperandrogenismo foram excluídas. O método de escolha para determinar a morfologia ovariana policística é a ultrassonografia transvaginal, que pode também ser substituída pela dosagem do hormônio antimülleriano (MAH). As novas recomendações também enfatizam a necessidade de uma interpretação cautelosa dos resultados em adolescentes, principalmente quando dosado o MAH a fim de prevenir diagnósticos incorretos ou precipitados (TEEDE *et al.*, 2023).

Apesar de ser uma doença conhecida, sua fisiopatologia é complexa e multifatorial, acredita-se que seja multigênica modulada por fatores metabólicos, comportamentais e ambientais (SADEGHI *et al.*, 2022).

Alguns mecanismos da sua gênese estão bem estabelecidos, como: aumento na pulsatilidade do GnRH; alteração na secreção de gonadotrofinas; secreção acíclica de androgênios ovarianos e sua conversão periférica em estrogênios; resistência insulínica associada à redução de SHBG e IGFbps, e aumento intra-ovariano de IGF-1 (LOPES; BARACAT; HAIDAR, 2003).

Dentre estes, a hiperinsulinemia e a resistência à insulina são consideradas os principais fatores na patogênese da SOP e estão envolvidas no desenvolvimento de hiperandrogenemia e disfunção reprodutiva, que causam os principais sintomas da doença (CASSAR *et al.*, 2016). Os quais se caracterizam essencialmente por amenorreia, hirsutismo, obesidade, acne e infertilidade. Esses sintomas comprometem, comprovadamente, a qualidade de vida das mulheres portadoras de SOP quando comparadas com mulheres saudáveis (MOREIRA *et al.*, 2013).

Como a metformina é o tratamento mais comumente usados para aumentar a sensibilidade à insulina em condições de resistência à insulina (RI), o uso da droga em pacientes com SOP começou a ser estudado (ILTEMIR *et al.*, 2022).

Foi demonstrado que a metformina, em variadas doses terapêuticas, reduziu significativamente os parâmetros de peso corporal médio, índice de massa corporal (IMC), glicemia de jejum, testosterona total, 17-OHP (hormônio precursor relacionado ao hiperandrogenismo) e LDL-C, e aumentou a taxa de gravidez em mulheres com SOP, quando comparado com o placebo (MAHMOUD *et al.*, 2022; SAKHA *et al.*, 2022).

Devemos ressaltar que a biguanida aumenta a taxa de gravidez indiretamente, por meio da redução da insulina sérica e não por indução direta da ovulação. Contudo, seu uso isolado é inferior ao Letrozol, o tratamento de primeira linha atual para infertilidade na SOP (TEEDE *et al.*, 2023). Apesar disso, a metformina é uma alternativa valiosa como terapia adjuvante, principalmente quando em associação com o Citrato de Clomifeno (CC) para melhorar as taxas de ovulação e gravidez em mulheres com resistência ao CC ou com IMC elevado (LEGRO *et al.*, 2007; KAYA *et al.*, 2010).

Em relação à sua segurança e tolerabilidade, o uso da droga foi também associado a maior incidência de náuseas, vômitos e outros distúrbios gastrointestinais, efeitos colaterais já vistos normalmente quando usada para diabetes mellitus (LORD *et al.*, 2003).

Em consonância com as evidências mais recentes, a Diretriz Internacional baseada em evidências para manejo da SOP (2023), elaborada por um consórcio de 39 sociedades científicas, incluindo a Endocrine Society e a American Society for Reproductive Medicine, a metformina isolada possui evidência de qualidade moderada para uso em adultos com SOP e IMC elevado ou risco metabólico, com benefícios em resistência insulínica e perfil metabólico, além de aplicação em casos de infertilidade por anovulação sem outros fatores associados. A combinação de metformina com citrato de clomifeno é moderadamente recomendada para melhorar a ovulação e taxas de gestação em mulheres resistentes ao clomifeno. Além disso, quando o objetivo terapêutico é o controle de alterações metabólicas, a metformina é preferida às pílulas anticoncepcionais orais combinadas (TEEDE *et al.*, 2023)

Uso Potencial da Metformina como adjuvante no controle de peso em Pacientes Obesos

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que causa malefícios em diversos sistemas do organismo, como o ósseo, respiratório e metabólico (MONTEIRO; CONDE, 1999). Atualmente, a condição alcançou o status de epidemia global e é considerada uma

das maiores ameaças à saúde mundial, com um impacto muitas vezes mais nocivo do que o de certas doenças infecciosas (WHO, 2000; ABESO, 2001). E constitui um fator de risco fundamental para diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e certos tipos de câncer, o que leva ao aumento da mortalidade. Contudo, o tratamento baseado apenas em atividades físicas e dieta frequentemente não é bem-sucedido (KOPELMAN; RONSEN, 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o diagnóstico de sobrepeso e obesidade é realizado pelo cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), dado pela relação peso (kg)/altura² (m²), e os pontos de corte variam de acordo com a idade e o sexo. (WHO, 2025).

Contudo, existem debates acerca da reformulação do diagnóstico, com novos critérios que vão além do IMC (RUBINO *et al.*, 2024).

Um ensaio clínico randomizado que durou 18 meses, realizado com adolescentes obesos e resistentes à insulina, demonstrou que a metformina, associada ao exercício físico, estabilizou o índice de massa corporal (IMC) e impediu o aumento da massa gorda em comparação ao placebo, sugerindo que o medicamento pode ser útil como terapia adjuvante às intervenções no estilo de vida (LAZZERONI *et al.*, 2016).

Outro ensaio de 6 meses evidenciou redução significativa do IMC, da insulina de jejum e do HOMA-IR (Avaliação Modelo de Homeostase para Resistência à Insulina), além de melhora no QUICKI (Índice Quantitativo de Verificação da Sensibilidade à Insulina), sendo, portanto, eficaz na redução da resistência à insulina e na melhora das complicações metabólicas em adolescentes obesos com hiperinsulinemia (FREEMARK *et al.*, 2008).

Semelhantemente, foi apresentado um estudo cruzado com pacientes pediátricos obesos, no qual a droga reduziu significativamente o peso corporal, distribuição abdominal e níveis de sensibilidade de insulina (SRINIVASAN *et al.*, 2006).

Entre adultos, os achados também são consistentes. Em mulheres obesas euglicêmicas de meia-idade, o uso de 1.700 mg de metformina por 26 semanas levou à redução do IMC e à melhora de marcadores metabólicos (LYDAKI *et al.*, 2015). Adicionalmente, um estudo evidenciou que a relação cintura-quadril pode ser um método simples para determinar as indicações do tratamento com a metformina (KUJAWSKA-LUCZAK *et al.*, 2014).

Em outro estudo conduzido em ambiente ambulatorial, enquanto o grupo controle ganhou peso, os pacientes tratados com doses de até 2.500 mg/dia tiveram perda média de 5,8 kg em seis meses. Os resultados demonstraram que a eficácia independeu de idade e sexo, sendo observada em pacientes com sobrepeso e obesos, sensíveis e resistentes à insulina (SEIFARTH *et al.*, 2013).

Um estudo realizado em 2012 em um programa de prevenção do diabetes demonstrou uma perda média de 2,5 kg com a metformina, além de reduzir o desenvolvimento de diabetes em 31% ao longo de uma média de 2,8 anos de acompanhamento (DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP, 2012).

Meta-análises concluíram que a metformina atua na perda de peso, com redução moderada no IMC, principalmente pelo mecanismo de redução da resistência insulínica e da necessidade de ingesta alimentar, sendo uma boa escolha para indivíduos com obesidade simples e sobrepeso com alto risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (PU *et al.*, 2020).

Outra meta-análise envolvendo indivíduos obesos não diabéticos mostrou que a metformina diminui em média 2,3 kg de peso corporal e 0,6 kg/m² de IMC em relação ao placebo (NING *et al.*, 2018).

Em resumo, apesar dos resultados positivos, é necessária uma melhor compreensão do mecanismo de ação da metformina, com estudos mais robustos em diferentes populações. Essa elucidação provavelmente levará à consideração do medicamento como primeira linha no manejo da obesidade em pacientes não diabéticos (SCOTT, 2015).

Assim, embora a metformina ainda não seja considerada tratamento de primeira linha para a obesidade, seu uso em indivíduos com resistência insulínica representa uma estratégia coadjuvante viável, com efeitos adicionais benéficos no metabolismo glicídico e no perfil cardiometabólico.

Uso Potencial da Metformina como fármaco antienvelhecimento e promotor da longevidade

Atualmente, o avanço tecnológico e do conhecimento tem levado à redução nas taxas de mortalidade e ao consequente aumento na idade populacional, conforme evidenciado pelo Censo Demográfico de 2022 (IBGE, 2023).

O envelhecimento populacional é uma preocupação global associada ao aumento da expectativa de vida, resultado dos avanços nas ciências biomédicas e sociais (GIANFREDI *et al.*, 2025). No entanto, lado a lado com uma maior longevidade, está a crescente prevalência de doenças crônicas, o que gera inúmeros desafios aos sistemas de saúde. Nesse cenário, o envelhecimento biológico é uma preocupação central para as gerações atuais, que buscam não apenas viver mais, mas manter a qualidade de vida, a funcionalidade e a saúde ao longo dos anos (PATRÍCIO *et al.*, 2017).

Nesse contexto, surge o interesse pela metformina como uma droga com potencial efeito protetor contra doenças e mecanismos ligados à idade. Com seu

efeito pleiotrópico, acredita-se que ela tenha ação em níveis celulares, atuando em diversas vias associadas à longevidade e ao envelhecimento. Esses mecanismos incluem: diminuição dos níveis de insulina e da sinalização do IGF-1; inibição do mTOR; inibição do Complexo I da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial; redução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS); ativação da cinase ativada por AMP (AMPK); e redução do dano ao DNA. Esses processos influenciam condições ligadas à idade, como inflamação, autofagia e senescência celular (BARZILAI *et al.*, 2016).

Estudos experimentais demonstraram que a metformina pode prolongar a sobrevida em organismos modelo, como *Caenorhabditis elegans* e camundongos, ao atuar em múltiplos alvos celulares envolvidos no envelhecimento. Entre os mecanismos mais relevantes, destacam-se: a ativação da AMPK; a inibição do Complexo I mitocondrial, que controla o estresse oxidativo; e o estímulo à biogênese mitocondrial mediada pelo coativador PGC-1 α . A biguanida também modula a via mTOR, mimetizando os benefícios da restrição alimentar; exerce efeito anti-inflamatório sistêmico; e promove modulação positiva na microbiota intestinal. Outros efeitos descritos incluem a proteção genômica, a estimulação da autofagia, a estabilização da proteostase e a manutenção da capacidade regenerativa das células-tronco, retardando o seu envelhecimento. Em conjunto, esses processos contribuem para o atraso da senescência celular—caracterizada pela interrupção estável do ciclo celular após repetidas divisões ou exposição a estressores—que é considerada uma das principais causas do envelhecimento. Esses achados reforçam a ação do fármaco nos processos de envelhecimento e contribuem, de maneira consistente, com a hipótese de que a metformina possa exercer efeitos semelhantes em humanos. (KULKARNI *et al.*, 2020)

Por sua vez, estudos observacionais em população diabética sugerem que o uso em doses habituais da metformina está associado à menor mortalidade por todas as causas (ROUSSEL *et al.*, 2012). Apesar desses resultados encorajadores, ainda não há consenso sobre seu impacto direto na longevidade humana (NOVAK, 2019).

Um dos marcos nesse contexto são os ensaios clínicos MILES (Metformin In Longevity Study), um estudo duplo-cego que evidenciou a atuação da metformina em múltiplas vias ligadas ao envelhecimento, e o TAME (Targeting Aging with Metformin), atualmente em andamento. O TAME tem como objetivo avaliar se a metformina pode atrasar o aparecimento de múltiplas doenças relacionadas à idade em indivíduos não diabéticos (BARZILAI *et al.*, 2016). Por se tratar do primeiro estudo de grande porte focado diretamente no envelhecimento, seus resultados poderão redefinir a forma como compreendemos a farmacologia da longevidade. Todavia, existem preocupações de diversos autores sobre os efeitos dependentes da idade em organismos mais velhos (*C. elegans*, roedores e humanos), que são variáveis e, em certas condições, podem ser prejudiciais (MOHAMMED *et al.*, 2021).

Apesar do crescente interesse no potencial da metformina contra o envelhecimento, ainda persistem limitações importantes. A maior parte das evidências em humanos advém de resultados de estudos retrospectivos em populações diabéticas, o que dificulta a aplicabilidade das descobertas em indivíduos saudáveis. Além disso, ainda não existe um consenso estabelecido sobre quais biomarcadores seriam mais adequados para avaliar com precisão os efeitos da droga sobre o envelhecimento biológico (KULKARNI *et al.*) Essas lacunas reforçam a necessidade de ensaios clínicos prospectivos e com uma amostra mais abrangente, que poderão oferecer respostas definitivas. No entanto, o potencial promissor da droga é corroborado por estudos *in vitro* e em organismos modelo, que indicam sua capacidade de atuar na desaceleração de biomarcadores dos relógios de envelhecimento (ABOU ZAKI; EL-OSTA, 2024).

Em suma, a metformina, por ser um fármaco acessível, com perfil de segurança amplamente estabelecido e constante na lista de medicamentos essenciais da OMS, desponta como o principal candidato a fármaco anti-envelhecimento humano. Para consolidá-la como um agente promotor da longevidade, contudo, ainda são cruciais ensaios clínicos controlados em populações não diabéticas e o uso de metodologias robustas para avaliar de forma precisa seus efeitos no processo de envelhecimento (BARZILAI *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2023).

Uso Potencial da Metformina como Fármaco Neuroprotetor

Outra ação da metformina que está sendo estudada é seu potencial neuroprotetor. Estudos experimentais demonstram que ela pode atuar reduzindo o estresse oxidativo e a neuroinflamação, dois fatores significativos nas doenças neurodegenerativas, o que transforma a biguanida em um medicamento promissor para condições como Alzheimer e outras demências (REED *et al.*, 2025).

Estudos epidemiológicos indicam que a resistência à insulina pode representar um marcador precoce de risco para a doença de Alzheimer, estando relacionada com alterações cognitivas sutis nas fases iniciais, antes mesmo do comprometimento cognitivo de nível (BAKER *et al.*, 2010). Essa evidência reforça a estreita relação entre o Alzheimer e o diabetes mellitus tipo 2. A partir dessas observações, difunde-se a hipótese de que a metformina, por ser um agente sensibilizador da insulina capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, possa exercer efeitos terapêuticos tanto na modulação dos mecanismos patogênicos quanto na atenuação dos sintomas cognitivos característicos da doença (HUANG *et al.*, 2014).

O ensaio clínico NCT01965756, publicado em 2017, realizado com 20 adultos não diabéticos, avaliados por 8 semanas, demonstrou que o grupo em tratamento com a metformina teve melhoras da função executiva, especialmente nas áreas de aprendizagem, memória e habilidades de atenção. Essa melhora cognitiva foi

associada a um aumento no fluxo sanguíneo cerebral, visto em ressonância magnética funcional. Embora as mudanças em biomarcadores clássicos da doença de Alzheimer (como beta-amiloide e tau) não tenham sido significativas, o estudo sugeriu que a metformina pode exercer efeitos benéficos sobre o metabolismo energético cerebral e a perfusão neuronal, corroborando para o potencial neuroprotetor dessa droga (KOENIG *et al.*, 2017)

Outro ensaio clínico piloto (NCT00620191), publicado no Journal of Alzheimer's Disease, realizado com 80 pessoas avaliadas durante 1 ano, observou o uso da metformina em indivíduos com comprometimento cognitivo leve. O estudo demonstrou uma melhoria significativa em tarefas de memória, como a recordação total (total recall), principalmente nos participantes com alterações metabólicas subjacentes, indicando que o benefício cognitivo pode estar relacionado à melhoria da sensibilidade à insulina e à modulação do metabolismo energético cerebral. Achados que reforçam as hipóteses de que a metformina pode atuar nos estágios iniciais da neurodegeneração, retardando o declínio cognitivo (LUCHSINGER *et al.*, 2016).

Recentemente, em 2024, foi estudado um modelo experimental de neurodegeneração induzido por trimetilamina (TMT). Os autores observaram que a metformina mitigou o estresse oxidativo e a produção de citocinas inflamatórias, preservou neurônios da região CA1 do hipocampo e melhorou o desempenho em testes de memória espacial e reconhecimento. Além disso, demonstrou-se diminuição da expressão de proteínas neurodegenerativas, como p-Tau e presenilina-1, associada à ativação da via AMPK e à estimulação da biogênese mitocondrial, configurando uma ação neuroprotetora multifatorial da metformina. Dessa forma, o estudo corroborou para a ideia de que a metformina pode interferir molecularmente na progressão da doença e na manutenção da homeostase neuronal (TAHERI *et al.*, 2024).

Apesar dos resultados encorajadores dos estudos observacionais e dos ensaios clínicos piloto, ainda existem lacunas significativas quanto ao impacto da metformina sobre o declínio cognitivo. Desse modo, é necessário a realização de ensaios clínicos de maior duração, com diferentes populações (incluindo grandes coortes de não diabéticos) e a padronização de biomarcadores (como a quantificação de Tau e Beta-amiloide no líquido cefalorraquidiano ou por imagem) para confirmar e consolidar o benefício da metformina como medicamento neuroprotetor e modificador de doenças. Até que sua eficácia seja estabelecida e corroborada por estudos de fase III, seu uso para comprometimento cognitivo se restringe a algo experimental e coadjuvante, de forma a complementar os esquemas já comprovados de prevenção e tratamento de demências (LIAO *et al.*, 2022).

Uso Potencial da Metformina como fármaco antitumoral

Um dos potenciais farmacoterapêuticos da metformina que está ganhando espaço atualmente é no campo oncológico. Evidências epidemiológicas e experimentais apontam que seu uso habitual em pacientes com diabetes tipo 2 está associado à redução da incidência e mortalidade por diferentes tipos de câncer, incluindo mama, fígado, cólon, endométrio e próstata. Esse potencial efeito foi inicialmente descrito em estudos observacionais e reforçado em revisões sistemáticas e meta-análises de grande escala, que colocaram a ação antitumoral da metformina em destaque (HUA *et al.*, 2023; O'CONNOR *et al.*, 2024).

Uma meta-análise de 2022, baseada em 22 ensaios clínicos, concluiu que o uso da metformina não está associado à redução da mortalidade por câncer em comparação ao placebo ou à ausência de tratamento de maneira geral. Porém, foi observado que a metformina pode trazer benefícios em neoplasias do sistema reprodutor, como câncer de mama, ovário, endométrio e próstata, possivelmente pela modulação hormonal e inibição das vias PI3K/AKT/mTOR. Entretanto, o fármaco foi associado a pior prognóstico em tumores do trato digestivo, especialmente fígado e pâncreas, possivelmente devido a resistência terapêutica e toxicidade em altas doses (WEN *et al.*, 2022).

Esses achados corroboram com resultados vistos em outra meta-análise publicada mais recentemente (2024), que reuniu 166 estudos observacionais e demonstrou que o uso de metformina está associado à redução do risco de câncer em geral, bem como de vários subtipos tumorais. Conjuntamente, estudos apontam que o papel oncológico da metformina é heterogêneo e depende do tipo tumoral, o que exige novos ensaios clínicos bem delineados para confirmação (O'CONNOR *et al.*, 2024).

Os mecanismos antineoplásicos propostos para a metformina são amplos e multifatoriais, acredita-se que envolvam as vias da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), mTOR e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). Dessa forma, investigações pré-clínicas revelaram que os mecanismos de ação vão desde a modulação metabólica até a interferência direta nas vias de crescimento e sobrevivência de células cancerígenas, com redução do estresse oxidativo, inflamação, e promoção de autofagia, apoptose e metabolismo celular em células cancerígenas (CHEN *et al.*, 2024; PAL *et al.*, 2025).

Ensaios clínicos controlados de fase II e III apresentaram resultados heterogêneos. Um ensaio clínico randomizado realizado com 3.649 pacientes não diabéticas, com câncer de mama operável de alto risco, não comprovou que a metformina melhora a sobrevida livre de doença (GOODWIN *et al.*, 2022). De modo semelhante, outro ensaio clínico realizado com 170 pacientes e publicado na JAMA em 2021 avaliou a associação de metformina à quimiorradioterapia em câncer de pulmão de células

não pequenas, e concluiu que o tratamento adjuvante não apresentou benefício clínico significativo neste subtipo de câncer. Tais descobertas reforçam que o impacto da metformina está relacionado ao subtipo tumoral, o que exige delineamentos clínicos mais precisos. (SKINNER *et al.*, 2021)

Análises bibliométricas recentes evidenciaram que a produção científica correlacionada à metformina e seu potencial efeito antioncológico teve um crescimento exponencial, com mais de 3.000 artigos publicados entre 2015 e 2024, concentrando-se principalmente em tumores de mama, fígado e cólon. Diante disso, apesar da biguanida ser uma candidata promissora como medicamento adjuvante na oncologia, devido ao seu perfil de segurança, baixo custo e ampla disponibilidade, existem divergências e incertezas consideráveis nos estudos, como a dose alvo e o subtipo mais indicado, o que reforça a necessidade de investigações clínicas que possam consolidar seu papel na oncologia. (LIU *et al.*, 2024; SILVA *et al.*, 2024).

DISCUSSÃO

O sucesso terapêutico da metformina como terapia em diferentes patologias decorre de seus efeitos pleiotrópicos, que ultrapassam a simples melhora da sensibilidade à insulina. O principal mecanismo é a ativação da via da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), considerada o elo bioquímico entre os múltiplos efeitos metabólicos, endócrinos e celulares observados. A ativação da AMPK favorece a captação e utilização de glicose, reduz a produção hepática de glicose e promove maior eficiência mitocondrial, explicando sua eficácia em condições que cursam com resistência insulínica (RI), como síndrome dos ovários policísticos (SOP), obesidade e pré-diabetes.

Além disso, a AMPK interage com vias associadas ao envelhecimento e à carcinogênese, como a inibição do mTOR e a modulação do IGF-1, o que contribui para efeitos de longevidade e possíveis ações antitumorais. No tangente ao sistema nervoso e vascular, a ativação da AMPK está relacionada à redução do estresse oxidativo, à melhora da função mitocondrial e à atenuação de processos inflamatórios, mecanismos que influenciam no potencial neuroprotetor da droga. Em síntese, a resistência insulínica representa o denominador comum entre diversas doenças metabólicas, degenerativas e oncológicas, justificando o interesse crescente na metformina como agente terapêutico multifuncional.

Dessa maneira, embora a principal indicação da metformina seja o tratamento do diabetes tipo 2, evidências robustas também sustentam seu uso em indivíduos com pré-diabetes, visando a prevenção da progressão para o diabetes mellitus bem como no manejo da síndrome dos ovários policísticos (SOP), especialmente em pacientes com resistência à insulina. Além dessas indicações consolidadas, diversas

investigações apontam para potenciais aplicações da metformina em contextos não tradicionalmente associados à sua prescrição. Entre esses usos emergentes, destacam-se seu papel como adjuvante no controle do peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade, seus possíveis efeitos na promoção da longevidade e no retardo do envelhecimento, sua ação neuroprotetora e seu potencial terapêutico e preventivo em diferentes contextos oncológicos. Essas diferentes aplicações clínicas e potenciais usos emergentes da metformina estão resumidos na Figura 1.

No Diabetes Prevention Program (DPP) e em seu seguimento de longo prazo (DPPOS), a metformina reduziu a progressão do pré-diabetes para o diabetes tipo 2 em até 31%, com benefício sustentado por mais de uma década. Seu fácil acesso e custo acessível, são fatores que reforçam sua aplicabilidade em sistemas públicos de saúde, como o SUS. Diretrizes da American Diabetes Association (ADA) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) recomendam seu uso como terapia adjuvante, especialmente em indivíduos de alto risco metabólico, como obesos, adultos jovens e mulheres com histórico de diabetes gestacional.

De forma semelhante, na SOP, a metformina demonstra benefícios consistentes na melhora da resistência insulínica, redução dos níveis de andrógenos e regularização do ciclo ovulatório, além de ganhos metabólicos relevantes. A Diretriz Internacional de 2023 recomenda seu uso preferencial em mulheres com IMC elevado ou risco metabólico aumentado, e indica sua associação ao citrato de clomifeno em casos de infertilidade resistente, consolidando uma aplicação clínica baseada em evidência. É importante ressaltar que a metformina é a preferida em relação às pílulas anticoncepcionais orais combinadas (COCP) quando o foco terapêutico é, primariamente, o controle das alterações metabólicas.

Já no manejo da obesidade, a metformina apresenta resultados modestos, porém consistentes. Ensaios clínicos e meta-análises demonstram reduções médias de 2,3 a 5,8 kg no peso corporal e do IMC, além de melhora em parâmetros como HOMA-IR e perfil lipídico, especialmente em indivíduos com resistência insulínica. O mecanismo exato pelo qual ocorre essa perda ponderal ainda é objeto de estudo, envolvendo a diminuição da resistência insulínica, a redução do apetite e da ingesta calórica, e possivelmente a modulação da microbiota intestinal.

Embora não seja um fármaco de primeira linha para obesidade, a metformina está ganhando espaço como uma opção adjuvante segura, acessível e de baixo custo, com papel importante no controle metabólico de pacientes com sobrepeso ou obesidade associada à resistência insulínica e alto risco cardiometabólico, especialmente em pacientes resistentes às mudanças de estilo de vida, ou quando estas estão sendo insatisfatórias.

Por sua vez, quando estudamos sobre o uso da metformina como terapia antienvelhecimento e promotor de longevidade, os estudos pré-clínicos sugerem que esse papel geroprotetor da metformina, também está associado à ativação da AMPK, inibição do mTOR, redução do estresse oxidativo e atraso da senescência celular. Em modelos animais, esses efeitos se traduzem em maior sobrevivência e melhora da função mitocondrial. Contudo, em humanos, as evidências ainda são limitadas a estudos observacionais em populações diabéticas, o que restringe sua generalização.

O ensaio clínico MILES (Metformin In Longevity Study) já forneceu evidências de que a metformina induz alterações transcricionais alinhadas com o perfil antienvelhecimento. O maior marco nesse campo, contudo, será o TAME (Targeting Aging with Metformin): este estudo visa avaliar se a metformina pode retardar a progressão de múltiplas comorbidades relacionadas a idade, como doenças cardiovasculares, câncer e demência, em indivíduos não diabéticos. Os resultados do TAME serão cruciais para definir se a metformina pode ser validada como a primeira intervenção farmacológica antienvelhecimento em humanos. Dessa forma, são necessários mais ensaios clínicos e estudos mais robustos sobre o tema, com prudência e continuidade de investigação, porém caso seja validado a eficácia do medicamento como antienvelhecimento, tal ato consistirá em um marco na medicina atual.

Em paralelo, aos estudos sobre o potencial antienvelhecimento da metformina, está crescendo o interesse do seu uso também para modulação de doenças neurocognitivas, especialmente a Doença de Alzheimer e o Comprometimento Cognitivo Leve. Essa hipótese é solidamente fundamentada pela identificação de que resistência à insulina cerebral está intimamente relacionada à fisiopatologia do Alzheimer. Nessa perspectiva, a metformina, ao combater a sinalização insulínica deficiente, atuaria como agente neuroprotetor, corroborando essa ideia em ensaios clínicos piloto, como os NCT01965756 e NCT00620191, mostraram melhora discreta, porém notáveis, da função executiva, memória e fluxo sanguíneo cerebral em indivíduos com comprometimento cognitivo leve, sem alterações significativas em biomarcadores clássicos da doença.

Contudo esses achados, embora promissores, derivam de amostras limitadas e de curto acompanhamento, mantendo a metformina em um estágio experimental. Portanto, o papel da metformina como agente modificador de doença neurodegenerativa permanece em um estágio estritamente experimental, exigindo estudos com intervenção maiores, multicêntricos e de longa duração para validar seu uso clínico frente a patologias neurocognitivas.

Juntamente a isso, uma das áreas mais inovadoras e emergentes em que a metformina está sendo estudada e visada é no âmbito da oncologia, e atualmente os resultados ainda são amplamente heterogêneos e limitados. Meta-análises recentes

apontam benefício potencial, principalmente em tumores hormônio-dependentes, mama, endométrio, ovário e próstata, provavelmente pela inibição das vias PI3K/AKT/mTOR e pela modulação de receptores hormonais.

Em contrapartida, estudos em neoplasias do trato digestivo, como fígado e pâncreas, sugerem prognóstico desfavorável ou nenhuma mudança significativa. Essas divergências indicam que o efeito antitumoral da metformina é subtipo-dependente e que seu maior potencial será como agente adjuvante e potencializador da quimioterapia ou radioterapia em subtipos específicos, porém não como um fármaco para terapia que poderá ser usado isoladamente. A adoção clínica ampla nesse campo exige a identificação urgente de biomarcadores de resposta e a definição de subpopulações, bem como ensaios clínicos focados em diferentes subtipos de câncer. A metformina, assim, se insere na medicina como uma promissora ferramenta em um futuro, próximo, das terapias combinadas em oncologia.

Portanto, a metformina se estabelece como um dos pilares da farmacologia moderna, marcada por um perfil de segurança favorável, baixo custo e amplo acesso para a população. Além de ter um efeito pleiotrópico, mediado pela modulação em múltiplas vias metabólicas e hormonais, o que justifica o crescente interesse em seu potencial frente a condições crônicas e degenerativas de alta prevalência. Em vista deste cenário, existe um futuro promissor em um medicamento conhecido desde o passado da medicina, contudo, a sua consolidação em novas fronteiras exige rigor científico. Embora seja fundamental a realização de ensaios clínicos randomizados (ECR) e de longa duração em populações não diabéticas, especialmente nas áreas de envelhecimento, neuroproteção e oncologia, onde os dados ainda são inconclusivos. A pesquisa deve, então, convergir em direção à medicina de precisão, identificando biomarcadores preditivos de resposta à metformina e definindo doses, tempo de uso e perfis de pacientes ideais para cada aplicação. Somente com essa base será possível consolidar a metformina como um fármaco multifuncional efetivo, cujo potencial ultrapassa as fronteiras do tratamento do diabetes para impactar processos centrais da saúde e da longevidade humana.

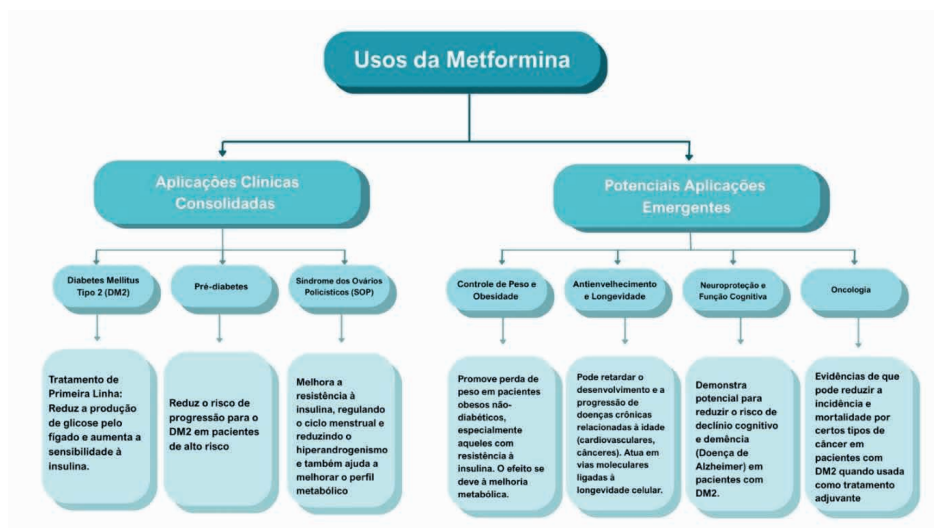


Figura 1: Usos da Metformina
 Fonte: Elaborado pelos autores (2025)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, concluímos que, a metformina consolidou-se como uma promessa na farmacologia devido ao seu perfil de segurança favorável e ao efeito pleiotrópico mediado pela via AMPK. Esta revisão valida a sua função como pilar no combate à resistência insulínica, particularmente na prevenção do Diabetes Tipo 2, apoiada pelo DPP e DPPOS, e no manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)

Contudo, é imperativo reconhecer que o entusiasmo em torno de suas aplicações mais ambiciosas como geroproteção, neuroproteção e oncologia ainda se baseia majoritariamente em evidências inconclusivas, e iniciais. O conceito de a metformina ser um agente modificador de doença neurodegenerativa ou antienvhecimento permanece uma hipótese não comprovada, sustentada por estudos piloto de amostras limitadas ou evidências indiretas. A divergência de resultados, especialmente em oncologia, impõe cautela, demonstrando que a droga não é uma cura para todos os males, mas sim um agente subtipo-dependente com papel primário adjuvante.

Portanto, a próxima década da pesquisa deve ser pautada pelo rigor: são inadiáveis o lançamento e a conclusão de Ensaios Clínicos Randomizados e de longa duração em indivíduos não diabéticos, como o tão aguardado TAME. A metformina não pode ser adotada de forma generalizada nessas novas áreas sem a devida validação. O avanço reside, assim, na Medicina de Precisão, que exige a urgente

identificação de biomarcadores preditivos de resposta para estratificar os pacientes. Somente ao cumprir essa exigência metodológica a metformina transcenderá seu status atual, comprovando seu potencial como um fármaco verdadeiramente multifuncional e não apenas para o metabolismo da glicose.

REFERÊNCIAS

ABOU ZAKI, R.; EL-OSTA, A. Metformin: decelerates biomarkers of aging clocks. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, Londres, v. 9, n. 1, p. 319, 2024.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Professional Practice Committee. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 48, n. Supplement_1, p. S50–S58, 1 jan. 2025.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). Documento do consenso latino-americano em obesidade. São Paulo: **ABESO**, 2001.

BAILEY, C. J. Metformin: therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, NJ, v. 26, n. Supplement 3, p. 3–19, ago. 2024.

BARZILAI, N. *et al.* Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 23, n. 6, p. 1060–1065, 14 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – DIABETES MELLITUS TIPO 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

CASSAR, S. *et al.* Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp studies. *Human Reproduction*, Oxford, v. 31, n. 11, p. 2619–2631, 2016.

CHEN, M. A.; *et al.* Metformin: A dual-role player in cancer treatment and prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 7, p. 4083, 2024.

DAVIDSON, M. B.; PETERS, A. L. Metformin: a view of its role in the treatment of diabetes mellitus type 2. *The American Journal of Medicine*, New York, v. 102, n. 6, p. 582–588, jun. 1997.

DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, London, v. 3, n. 11, p. 866–875, nov. 2015.

DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 35, n. 4, p. 731-737, abr. 2012.

ESCORIHUIELA, R. M. *et al.* Síndrome de ovario poliquístico: la endocrinopatía más frecuente, asociada a resistencia a la insulina, disfunción endotelial y aumento del riesgo cardiovascular. *Medicina Clínica*, Barcelona, v. 151, n. 4, p. 156-163, 2018.

FEBRASGO. Síndrome dos Ovários Policísticos. 3. ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2023.

FREEMARK, M. *et al.* Metformin for treatment of hyperinsulinemia and resultant metabolic complications in obese prepubertal children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, Berlin, v. 21, n. 4, p. 339-349, abr. 2008.

GIANFREDI, V. *et al.* Envelhecimento, longevidade e envelhecimento saudável: a abordagem da saúde pública. **Aging Clinical and Experimental Research**, [S. l.], v. 37, n. 125, 2025.

GOODWIN, P. J.; *et al.* Effect of metformin on disease-free survival in early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 328, n. 8, p. 715-727, 2022.

HERMAN, W. H. *et al.* The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in the U.S. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 142, n. 4, p. 323-332, 2005.

HERMAN, W. H. *et al.* The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 35, n. 4, p. 723-730, abr. 2012.

HUA, Y.; ZHENG, Y.; YAO, Y.; *et al.* Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. **Journal of Translational Medicine**, v. 21, n. 403, 2023.

HUANG, Yung-Cheng *et al.* Effects of Metformin on Cerebral Metabolic Changes in Type 2 Diabetic Patients. **BioMed Research International**, Cairo, p. 694326, 2014.

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). Censo Demográfico 2022: População por idade e sexo. Rio de Janeiro: IBGE, 2023.

INZUCCHI, S. E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 3, p. 360-372, 16 jan. 2002.

KANETO, H. *et al.* Multifaceted Mechanisms of Action of Metformin Which Have Been Unraveled One after Another in the Long History. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 22, n. 5, p. 2596, mar. 2021.

KAYA, Temel; KAYA, Bulent; ÇELİK, Ceyhun. Efficacy of clomiphene citrate and metformin in infertile patients with polycystic ovary syndrome. **Journal of the Turkish-German Gynecological Association**, Ankara, v. 11, n. 2, p. 77-80, 2010.

KNOWLER, W. C. *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, MA, v. 346, n. 6, p. 393-403, 7 fev. 2002.

KOENIG, Aaron M. *et al.* Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer Disease: Pilot Data From a Randomized Placebo-controlled Crossover Study. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, Hagerstown, v. 31, n. 2, p. 107-113, abr.-jun. 2017.

KOLATA, G. B. The phenformin ban: is the drug an imminent hazard? *Science*, Washington, D.C., v. 202, n. 4363, p. 42-44, 6 out. 1978.

KUJAWSKA-LUCZAK, M. *et al.* Obesity – should we revise indications for treatment with metformin? *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*, Poznan, v. 13, n. 2, p. 115-121, 2014.

KULKARNI, A. S.; GUBBI, S.; BARZILAI, N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. **Cell Metabolism**, Cambridge, v. 32, n. 1, p. 15-30, 7 jul. 2020.

LAOIA, T. E.; SHULMAN, G. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. **Endocrine Reviews**, New York, v. 42, n. 6, p. 770–791, 1 dez. 2021.

LAZZERONI, P. *et al.* Metformin, lifestyle intervention, and orlistat for the treatment of childhood obesity: a multicentre, randomized, double-blind, clinical trial. **Nutrition & Diabetes**, London, v. 6, n. 4, e206, 2016.

LEGRO, Richard S. *et al.* Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 356, n. 6, p. 551-566, Feb. 2007.

LIAO, W. *et al.* Deciphering the Roles of Metformin in Alzheimer's Disease: A Snapshot. *Frontiers in Pharmacology*, Lausanne, v. 12, p. 728315, 27 jan. 2022.

LIU, Y.; *et al.* Bibliometric analysis of metformin research in oncology: 2015–2024. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, 2024.

LORD, Joanne M. *et al.* Metformin for women with polycystic ovary syndrome. **BMJ**, London, v. 327, n. 7421, p. 951-953, out. 2003.

LOPES, A. L. G.; BARACAT, E. C.; HAIDAR, M. A. Aspectos neuroendócrinos na síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 370-374, ago. 2003.

LUCHSINGER, José A. *et al.* Metformin in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. **Journal of Alzheimer's Disease**, Amsterdam, v. 51, n. 2, p. 501-514, 2016.

LYDAKI, E. *et al.* Metformin: an effective treatment for different groups of obese, euglycemic, young and middle-aged women. **Gynecological Endocrinology**, London, v. 31, n. 4, p. 288-292, 2015.

MAHMOUD, W. *et al.* The effect of different therapeutic doses of metformin on metabolic and hormonal profile of women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, Mumbai**, v. 26, n. 1, p. 11-19, 2022.

MADSEN, K. S. *et al.* Metformina para prevenção ou atraso do diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações associadas em pessoas com risco aumentado de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Chichester, v. 12, n. 3, 2019.

MOHAMMED, I. *et al.* A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 12, 5 ago. 2021.

MONTEIRO, C. A.; CONDE, W. L. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: Nordeste e Sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 186-194, jun. 1999.

MOREIRA, S. N. T. *et al.* Qualidade de vida e aspectos psicossociais da síndrome dos ovários policísticos: um estudo quali-quantitativo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 11, p. 503-510, nov. 2013.

MOUSAVI, S. S. *et al.* Comparing the effectiveness of metformin with lifestyle modification for the primary prevention of type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 23, n. 1, p. 198, 18 set. 2023.

NING, J. *et al.* The effects of metformin on simple obesity: a meta-analysis. **Endocrine, Abingdon**, v. 62, n. 3, p. 528-535, dez. 2018.

NOVAK, I. Metformin and Aging: A Review. *Gerontology*, Basel, v. 65, n. 6, p. 581-590, 2019.

O'CONNOR, L.; BAILEY-WHYTE, M.; BHATTACHARYA, M.; BUTERA, G.; HARDELL, K. N. L.; SEIDENBERG, A. B.; CASTLE, P. E.; LOOMANS-KROPP, H. A. Association of metformin use and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 116, n. 4, p. 518-529, abr. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Obesidade e Sobrepeso: Fatos Principais. Genebra: OMS, 2025.

PAL, R. S.; SINGH, S.; SINGH, S.; *et al.* Metformin's anticancer odyssey: Revealing multifaceted mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, v. 2025.

PATEL, D. *et al.* A eficácia da metformina na prevenção do diabetes: uma revisão sistemática e meta-análise. **Cureus**, New York, v. 15, n. 9, e46108, 28 set. 2023.

PATRÍCIO, K. P. *et al.* O segredo da longevidade segundo as percepções dos próprios longevos. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 4, p. 1299-1310, abr. 2017.

PU, R. *et al.* Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, London, v. 11, p. 1-12, 2020.

RATNER, R. E. *et al.* Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Washington, v. 93, n. 12, p. 4774-4779, 1 dez. 2008.

REED, Sarah *et al.* Neuroprotective Effects of Metformin Through the Modulation of Neuroinflammation and Oxidative Stress. **Cells**, Basel, v. 14, n. 14, p. 1064, 2025.

ROSA, M. Q. M. *et al.* Disease and economic burden of hospitalizations attributable to diabetes mellitus and its complications: a nationwide study in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 15, n. 2, p. 294, 2018.

ROUSSEL, R. *et al.* Metformin Use and Mortality: A Cohort Study of 12,000 Diabetic Patients. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 35, n. 4, p. 941-942, abr. 2012.

RUBINO, F. *et al.* Definition and diagnostic criteria of clinical obesity: a consensus statement from the expert panel of the European Association for the Study of Obesity (EASO) and the US Obesity Society (TOS). **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, London, v. 12, n. 10, p. 805-816, out. 2024.

SADEGHI, H. M. *et al.* Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 23, n. 2, 583, 2022.

SAKHA, S. M. A. *et al.* Myo-Inositol Versus Metformin in the Management of Metabolic, Hormonal, and Reproductive Aspects of Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. **Therapeutic Advances in Reproductive Health**, Thousand Oaks, v. 16, 2022.

SCOTT, A. G. Metformin for weight loss. *Medicine*, Hagerstown, v. 94, n. 32, e895, ago. 2015.

SEIFARTH, C. *et al.* Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, Stuttgart, v. 121, n. 1, p. 27-31, jan. 2013.


SILVA, R. *et al.* Metformin and cancer: trends in Brazilian scientific production. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 4, p. 15000–15015, jul./ago. 2023.

TEEDE, H. J. *et al.* International evidence-based guideline recommendations for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. **European Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 189, n. 2, p. G43–G64, 1 ago. 2023.



C A P Í T U L O 13

ENZIMAS PROTEOLÍTICAS: APLICAÇÕES SUSTENTÁVEIS NA ÁREA DA COSMÉTICA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161013>

Inês F. Tomás

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal;

Marta Oliveira Soares

Instituto Superior Politécnico de Saúde do Norte, CESPU (Instituto
Universitário de Ciências da Saúde), Vila Nova de Famalicão, Portugal.

Carla Sousa

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal;

LAQV/REQUIMTE, Departamento de Ciências Químicas, Faculdade

de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal;

FP-I3ID, Instituto de Investigação, Inovação e Desenvolvimento Fernando Pessoa,

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

Ana F. Vinha

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal;

LAQV/REQUIMTE, Departamento de Ciências Químicas, Faculdade

de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal;

FP-I3ID, Instituto de Investigação, Inovação e Desenvolvimento Fernando Pessoa,

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

RESUMO: Proteases são enzimas que quebram as ligações peptídicas das proteínas e dos peptídeos. São encontradas em todos os organismos vivos e regulam diversas funções metabólicas. Estas enzimas têm sido utilizadas desde a Antiguidade para diversos fins, como processamento de alimentos e tratamento de várias doenças. As plantas são fontes importantes de proteases com expressiva atividade e grande estabilidade térmica e na presença de diversos agentes químicos. Tais requisitos são essenciais para a sua aplicação cosmética. Além disso, em contraste com as enzimas codificadas por humanos, muitas proteases vegetais possuem características excepcionais, tais como maior estabilidade, especificidade única do substrato e uma ampla gama de pH para a atividade enzimática. Estas características valiosas tornam as enzimas proteolíticas derivadas de plantas adequadas para muitas aplicações biomédicas e, além disso, as plantas podem servir como fábricas para a produção

de proteínas. As proteases vegetais são já aplicadas no tratamento de diversas condições patológicas no organismo humano. Algumas das enzimas possuem atividade antitumoral, antibacteriana e antifúngica. A atividade collagenolítica das proteases vegetais determina aplicações médicas importantes, como a cicatrização de feridas e de queimaduras. As proteases vegetais podem afetar os processos de coagulação sanguínea e podem ser aplicadas no tratamento de distúrbios digestivos. A presente revisão resume os avanços recentes e as possíveis aplicações para as proteases vegetais na biomedicina e propõe o desenvolvimento adicional de enzimas proteolíticas derivadas de plantas nas indústrias biotecnológica e cosmética.

PALAVRAS-CHAVE: Péptidos bioativos; proteases vegetais; cosmética; biotecnologia; economia circular; segurança.

PROTEOLYTIC ENZYMES: SUSTAINABLE APPLICATIONS IN THE COSMETICS AREA

ABSTRACT: Proteases are enzymes that break the peptide bonds of proteins and peptides. They are found in all living organisms and regulate various metabolic functions. These enzymes have been used since ancient times for a variety of purposes, such as food processing and the treatment of various diseases. Plants are important sources of proteases with significant activity and high thermal stability in the presence of various chemical agents. These requirements are essential for their cosmetic application. Moreover, in contrast to human-encoded enzymes, many plant proteases possess exceptional features such as higher stability, unique substrate specificity and a wide pH range for enzymatic activity. These valuable features make plant-derived proteolytic enzymes suitable for many biomedical applications, and furthermore, the plants can serve as factories for protein production. Plant proteases are already applied in the treatment of several pathological conditions in the human body. Some of the enzymes possess antitumor, antibacterial and antifungal activity. The collagenolytic activity of plant proteases determines important medical applications such as the healing of wounds and burn debridement. Plant proteases may affect blood coagulation processes and can be applied in the treatment of digestive disorders. The present review summarizes recent advances and possible applications for plant proteases in biomedicine and proposes the further development of plant-derived proteolytic enzymes in the biotechnology and cosmetic industries.

Keyword: Bioactive peptides; plant proteases; cosmetics; biotechnology; circular economy; safety.

INTRODUÇÃO

A aplicação das enzimas proteolíticas está intimamente interligada com a caracterização química das proteínas. As proteases (também chamadas proteínases ou enzimas proteolíticas) são enzimas capazes de hidrolisar as ligações peptídicas das proteínas. A nível fisiológico, as proteases são essenciais para o metabolismo celular, incluindo a qualidade molecular e organelar, adaptações metabólicas, homeostasia lipídica e regulação das respostas ao stresse transcricional [1]. Este grupo de enzimas também desempenha um papel fundamental nos diversos processos bioquímicos, controlando o tamanho, a estrutura e a composição de proteínas-chave, por isso são principalmente classificadas de acordo com o aminoácido catalítico do sítio ativo envolvido na catálise [2]. Do ponto de vista económico e sustentável tem havido maior interesse na descoberta de novas proteases, uma vez que este grupo de catalisadores biológicos constituem a principal categoria de enzimas industriais, representando aproximadamente 65% da produção global de enzimas [3,4]. Atualmente, as aplicações industriais de proteases abrangem diversas áreas indústrias, como as de curtumes [5,6], detergentes [4,7], alimentar [3,8,9], farmacêutica e cosmética [10-13]. Na verdade, estas enzimas são amplamente utilizadas nas diversas áreas industriais pois são constituintes não poluentes, para além de serem catalisadores mais eficientes e seletivos. Com o avanço da biotecnologia, especialmente nas áreas da genética e da engenharia de proteínas, ampliaram-se as aplicações enzimáticas em diversos processos industriais, com importantes iniciativas de investigação e desenvolvimento, resultando não só no desenvolvimento de uma série de novos produtos, como também na melhoria do processo e do desempenho de diversos processos já existentes. A produção de enzimas pode ser obtida quer pela via animal como vegetal, no entanto, têm sido limitadas devido a questões éticas, razões ambientais e processos de produção de baixa eficiência. Comercialmente, as enzimas microbianas são populares devido às suas vantagens científicas e económicas, bem como à sua ampla diversidade bioquímica.

FONTES DE PROTEASES

As proteases são constituintes essenciais de todas as formas de vida na Terra, incluindo procariontes, fungos, plantas e animais, dado serem necessárias para os organismos vivos. Os microrganismos são responsáveis por dois terços da produção comercial de proteases no mundo [8]. Na verdade, as proteases de bactérias, fungos e de vírus são cada vez mais estudadas devido à sua importância e às suas aplicações subsequentes na indústria e na biotecnologia. Por outro lado, a aplicação comercial das proteases microbianas é atrativa devido à relativa facilidade de produção quando comparadas com as proteases de origem vegetal e animal.

Proteases de origem animal

As proteases extraídas de animais são utilizadas no processamento de alimentos, rações para animais e produtos farmacêuticos e, embora historicamente tenham origem animal, a sua utilização é agora frequentemente limitada por questões éticas e de saúde pública, sendo as fontes microbianas e vegetais mais comuns ou então sinteticamente. As proteases de origem animal incluem a quimotripsina, tripsina pancreática, pepsina e renina [8,9]. A decomposição das proteínas da dieta é realizada pela tripsina, uma das principais enzimas digestivas que se encontram no trato intestinal. Atualmente, a dispendiosa enzima quimotripsina, que é feita a partir de extrato pancreático animal, é apenas utilizada em processos analíticos e de diagnóstico. Os detergentes para a roupa incluem a pepsina, uma protease ácida presente principalmente nos estômagos de todos os vertebrados [15]. Outra protease importante é a renina, encontrada principalmente nos estômagos dos animais como o precursor inativo do coalho, que é posteriormente transformado em renina ativa pela ação da pepsina [14].

Proteases de origem vegetal

Ao contrário das enzimas codificadas por humanos, as plantas expressam proteases de diferentes mecanismos catalíticos, cujas funções são, na maioria das vezes, ainda desconhecidas. Contudo, através dos estudos com plantas geneticamente modificadas pela mutação nos alelos, silenciamento ou super expressão de genes de determinadas proteases, tem sido possível identificar as funções na fisiologia do vegetal. Tais investigações também permitiram estudar as prováveis aplicações biotecnológicas e terapêuticas destas enzimas. Algumas particularidades destas enzimas prendem-se com o facto de serem bastante estáveis às variações de temperatura, pH e força iónica do meio, requisitos essenciais para as suas aplicações em processos biotecnológicos. das principais muitas proteases vegetais possuem características excepcionais, tais como maior estabilidade, especificidade e tolerância para uma ampla gama de pH para a atividade catalítica. Estas características tornam as enzimas proteolíticas derivadas de plantas adequadas para muitas aplicações biomédicas [16]. As proteases de origem vegetal mais conhecidas incluem a ficina, a papaína, a bromelina e as queratinases. No entanto, a mesma fonte vegetal pode conter diferentes enzimas proteolíticas. Por exemplo, o látex da papaia (*Papaya carica*) apresenta várias cisteínas-proteases, incluindo a papaína, quimopapaína, caricaína e glicil endopeptidase [17].

Proteases de origem microbiana

Devido ao seu rápido crescimento e facilidade de manipulação para a criação de novas enzimas recombinantes com as características desejadas, a comunidade microbiana é geralmente escolhida em detrimento das outras para a síntese de proteases em larga escala. Uma parcela significativa da procura global de proteases comerciais é satisfeita por proteases microbianas. As proteases microbianas têm amplas aplicações em diversas áreas, incluindo a alimentar (panificação, fabrico de cerveja, amaciamento de carne) [3,8,9], química (detergentes) [4,7], curtumes (couro) [5,6], produtos farmacêuticos (vacinas), cosméticos (cremes) [10-13], entre outros. Além disso, devido ao rápido desenvolvimento de novas áreas industriais, as aplicações de proteases microbianas estão a expandir-se para, como as indústrias de rações animais [18], aplicações de hidrólise para preparar peptídeos ativos [19] e aplicações de proteção ambiental, como o tratamento e reutilização de resíduos [20].

PROTEASES COM ATIVIDADE TERAPÊUTICA

Os efeitos resultantes induzidos por uma enzima-protease podem ser (1) inibir a função de uma proteína fisiológica (i.e. citocina, quimiocina) através da sua decomposição em componentes inativos, (2) converter uma proteína precursora inativa num peptídeo fisiológico ativo e (3) servir como agente de sinalização para transitar a regulação positiva de um processo ou via específica. Em última análise, tanto as proteases endógenas como os inibidores de proteases desempenham papéis vitais, essenciais para a manutenção da integridade funcional e estrutural de vários sistemas orgânicos e das suas funções fisiológicas, incluindo a pele. Anormalias na função e/ou atividade da protease podem também estar presentes em determinados estados patológicos (por exemplo, rosácea, dermatite atópica, psoríase, doenças imunobolhosas). As proteases são atualmente classificadas em seis grandes grupos com base no seu domínio catalítico: serina-proteases, cisteína-proteases, aspartato-proteases, treonina-proteases, ácido glutâmico-proteases e metaloproteases (também designadas por metaloproteínases).

Com o desenvolvimento da microbiologia e da engenharia proteica, as proteases têm chegado ao mercado como fármacos/agentes terapêuticos. A FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou várias terapêuticas que utilizam enzimas proteases como agentes terapêuticos, sendo que muitas proteases de última geração ou completamente novas estão em desenvolvimento clínico [21]. Na verdade, estas formulações são desenvolvidas para estabilizar a sua estrutura/atividade, proteger contra a degradação, melhorar a ação farmacocinética, prolongar sua ação terapêutica e reduzir os efeitos tóxicos [22]. A nanotecnologia tem possibilitado criar carreadores de fármacos, de entre eles nano/micropartículas poliméricas (hidrogéis,

dendrimeros, lipossomas) que são capazes de aumentar eficácia, aplicabilidade clínica e adesão do paciente ao tratamento. Tais polímeros biodegradáveis/biocompatíveis são promissores carreadores destas proteases terapêuticas [23].

A crescente procura por produtos cosméticos sustentáveis e amigos do ambiente tem impulsionado o uso de resíduos industriais como matéria-prima para aplicações de elevado valor acrescentado. Surge assim a necessidade de extrair enzimas proteolíticas de resíduos e/ou subprodutos com potencial aplicação como ingredientes funcionais em cosméticos. A valorização desses resíduos através de tecnologias biotecnológicas avançadas aborda desafios ambientais críticos e oferece soluções inovadoras que transformam subprodutos agroindustriais em inputs de elevado valor para a indústria cosmética. Desta forma, a valorização de resíduos agroindustriais, recorrendo a processos sustentáveis e inovadores torna-se uma oportunidade para a produção de biomateriais e para a produção de compostos de elevado valor, os quais podem ser aplicáveis a outras indústrias, como a cosmética.

A indústria cosmética tem dado prioridade à segurança e à sustentabilidade, desenvolvendo cosméticos e cosmeceúticos formulados com ingredientes seguros, amigos do ambiente e livres de toxicidade. Esta tendência responde à crescente procura de produtos que substituam ou reduzam a utilização de ingredientes ativos e componentes que não cumprem estes critérios [3,8,24]. Por outro lado, a abordagem de questões urgentes na produção de resíduos e, conseqüentemente, no impacto ambiental, torna imperativo implementar estratégias sustentáveis de valorização de resíduos agroindustriais e alimentares.

Atualmente sabe-se que a aplicação de proteínas nativas em formulações cosméticas é limitada principalmente pela sua baixa solubilidade em água [25]. No entanto, esta limitação pode ser ultrapassada através da hidrólise enzimática, que aumenta a solubilidade e melhora as propriedades funcionais dos hidrolisados, como a hidrofobicidade superficial, a capacidade emulsionante e espumante, a melhor penetração na pele e a maior retenção de humidade e brilho cutâneo [24-27]. Estas características tornam os hidrolisados ingredientes promissores para produtos cosméticos. Atualmente, os hidrolisados proteicos (polipeptídeos, oligopeptídeos e peptídeos) são amplamente utilizados na indústria cosmética como agentes condicionadores para cabelo e pele, devido às suas funções biológicas nas células da pele. Estes compostos podem ativar vias de sinalização e regular mecanismos genéticos importantes, com benefícios cutâneos. Assim, resumidamente, a Figura 1 ilustra a importância das enzimas proteolíticas na formulação de produtos cosméticos e/ou cosmeceúticos.

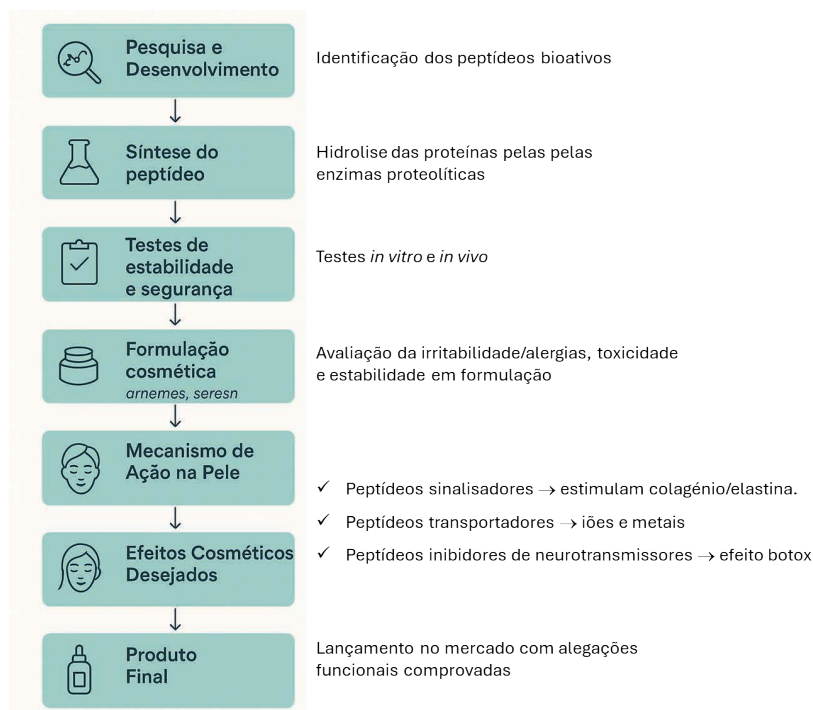


Figura 1. Fluxograma ilustrativo da importância dos peptídeos bioativos, obtidos por hidrólise proteica, na formulação de produtos cosméticos.

Os péptidos bioativos são compostos com funções biológicas específicas, incluindo a inibição enzimática, bem como atividades antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória [28].

A hidrólise enzimática pode também servir como um pré-tratamento eficaz para facilitar a recuperação, otimizando a recuperação de compostos bioativos e contribui para a valorização de resíduos, promovendo o desenvolvimento de ingredientes funcionais de elevado valor para a indústria cosmética e outras aplicações.

Os subprodutos agroindustriais estão a emergir como fontes valiosas de peptídeos, particularmente através da hidrólise. As concentrações de proteína nos resíduos da indústria alimentar variam tipicamente entre 5,5% a 42,2% (média ≈ 20,5%), salientando a sua adequação para a bio conversão em bio peptídeos e aminoácidos [29]. Entre estes resíduos, destacam-se o resíduo da cervejaria e o lúpulo residual da cervejaria. O resíduo da cervejaria contém 12–25% de celulose, 20–25%

de hemicelulose e 12–28% de lignina, juntamente 15,9–35% de proteínas. Em contraste, o lúpulo é particularmente rico em proteínas e aminoácidos (40–52%) [30].

Assim sendo, este artigo explora o potencial para a valorização sustentável de resíduos vegetais através da hidrólise enzimática, com foco na extração de compostos bioativos para aplicação como ingredientes funcionais em formulações cosméticas. A crescente procura por cosméticos sustentáveis e amigos do ambiente, combinada com a necessidade de práticas industriais através da que promovam a circularidade e a redução de resíduos, sublinha a importância do desenvolvimento de processos inovadores com o mínimo impacto ambiental.

VALORIZAÇÃO DE SUBPRODUTOS VEGETAIS ATRAVÉS DE HIDRÓLISE ENZIMÁTICA

A valorização de subprodutos vegetais através da hidrólise enzimática tem vindo a ganhar crescente destaque como uma estratégia sustentável para recuperar compostos de alto valor a partir de resíduos agroindustriais, que são geralmente ricos em fibras, proteínas, lípidos e moléculas bioativas [31]. Os subprodutos agroindustriais, incluindo cascas e sementes, demonstraram um potencial significativo para aplicações nos setores farmacêutico, cosmético e nutracêutico devido ao seu elevado teor em compostos bioativos. Após a hidrólise enzimática dos subprodutos vegetais, os compostos bioativos resultantes são tipicamente caracterizados por uma combinação de análises físico-químicas (teor proteico, aminograma, grau de hidrólise, rendimento, teor de compostos fenólicos, cromatografia líquida de alta eficiência, cromatografia gasosa, solubilidade e estabilidade) e biológicas (atividade antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória e inibição enzimática) para avaliar o seu potencial para aplicações industriais, particularmente em cosméticos e produtos farmacêuticos. A segurança de diversas proteínas hidrolisadas utilizadas em cosméticos foi já revista pelo Painel de Peritos em Revisão de Ingredientes Cosméticos (*Cosmetic Ingredient Review-CIR*) através de várias avaliações *in vitro* e *in vivo*, previamente publicadas, para funcionarem principalmente como agentes condicionadores da pele e/ou do cabelo em produtos de higiene pessoal. Este relatório elaborado pela CIR, já avaliou a segurança de vários ingredientes derivados de plantas, tais como proteínas hidrolisadas de amaranto (*Amaranthus*), abacate (*Persea americana*), cevada (*Hordeum vulgare*), castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa*), semente de algodão (*Gossypium herbaceum*), extensina vegetal, avelã (*Corylus avellana*), semente de cânhamo (*Cannabis sativa*), jojoba (*Simmondsia chinensis*), lúpulo (*Humulus lupulus*), bordo sicómoro (*Acer pseudoplatanus*), ervilha (*Pisum sativum*), batata (*Solanum tuberosum*), sésamo (*Sesamum indicum*), amêndoa doce (*Amygdalus communis*), milho (*Zea mays*) e tremçoço-branco (*Lupinus albus*).

No contexto da valorização das sementes de fruta, a hidrólise enzimática das sementes de ameixa gerou peptídeos bioativos com atividades antioxidantes e anti-hipertensivas, particularmente através da utilização de Alcalase® [32], enquanto uma extração *one-pot* usando proteases permitiu a recuperação sustentável de óleos e proteínas de várias sementes e grãos de fruta, com óleos ricos em ácidos gordos insaturados e hidrolisados de proteínas [33]. As cascas de pinhão-manso (*Jatropha curcas*) hidrolisados pela enzima rotease alcalase geram peptídeos bioativos com atividades antioxidante, anti-hipertensora e antidiabética [34]. Os hidrolisados derivados de proteínas de soja, arroz e milho foram avaliados como ingredientes cosméticos, tendo sido considerados seguros para utilização em formulações. Estes compostos desempenham um papel fundamental como agentes condicionadores da pele e do cabelo e são amplamente utilizados pelas suas propriedades hidratantes e protetoras. Notavelmente, estes peptídeos apresentam, igualmente, propriedades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias, inibindo enzimas associadas ao envelhecimento precoce cutâneo, como elastase, collagenase, tirosinase e hialuronidase, contribuindo diretamente para a manutenção da integridade da pele e para o retardamento dos sinais visíveis do envelhecimento [35]. Entre os peptídeos bioativos, destacam-se os derivados da hidrólise enzimática da proteína de soja (*Glycine max* L.) e os seus subprodutos têm sido extensivamente estudados pelos seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antiateroscleróticos e anticancerígenos [35,36]. A incorporação destes peptídeos em formulações cosméticas aumenta a proteção contra o stresse oxidativo e promove a renovação celular, promovendo benefícios significativos para a saúde da pele e oportunidades de produtos multifuncionais.

Os peelings enzimáticos, também designados por cosméticos enzimáticos, são produtos cosméticos com enzimas proteolíticas que hidrolisam especificamente as ligações peptídicas das proteínas do estrato córneo. Eles promovem uma esfoliação biológica, uma regeneração mais rápida da pele, proporcionam uma limpeza profunda e facilitam a penetração de substâncias cosmeticamente ativas. As principais enzimas proteolíticas de origem vegetal utilizadas na esfoliação da pele são a papaína da papaia, a bromelaína do ananás e a ficina do figo).

Papaína

É uma enzima proteolítica, endopeptidase, que se encontra numa concentração de cerca de 8% na papaia (*Carica papaya*). No uso dérmico, a sua principal aplicação é na área médica para o desbridamento de tecidos desvitalizados, acelerando o processo de cicatrização de feridas e de queimaduras. A papaína tem um peso molecular de 23.406 Da, um ponto isoelétrico de 8,75 e uma temperatura ótima

de atividade enzimática de 65 °C [37]. Os principais aminoácidos são a glicina, a valina e a tirosina (Figura 2).

Bromelaína

É uma protease derivada do caule e do fruto do ananás (*Ananas comosus*). A bromelaína do caule é uma mistura de diferentes endopeptidases e outros componentes isolados do caule, casca e folhas deste fruto. O peso molecular, ponto isoelétrico e a temperatura ideal para a atividade enzimática são de 35 kDa, 10 e 37 °C, respectivamente [34,37]. Em termos de aminoácidos, os principais são a alanina, a glicina e o ácido aspártico (Figura 2). A bromelaína tem aplicações na indústria cosmética e é utilizada para tratar o acne, rugas e pele seca. Esta enzima digere as proteínas das células mortas da camada superior da pele, resultando na sua substituição por células mais jovens das camadas inferiores. Também ajuda a reduzir os hematomas e inchaços pós-injeção.

Ficina

A ficina, também conhecida por ficaina, é extraída dos caules da figueira (*Ficus carica*) e possui atividade enzimática como excelente esfoliante. Diz-se também que tem benefícios antioxidantes. O seu peso molecular é de 24,294 Da e o seu ponto isoelétrico é de 9,0, enquanto a temperatura ótima para a atividade enzimática é de 50 °C (Figura 2) [33,37]. Um estudo recente mostrou que a ficina tem um efeito antioxidante e branqueador nas células da pele, e que tem potencial para ser desenvolvida como um novo material bio cosmético.

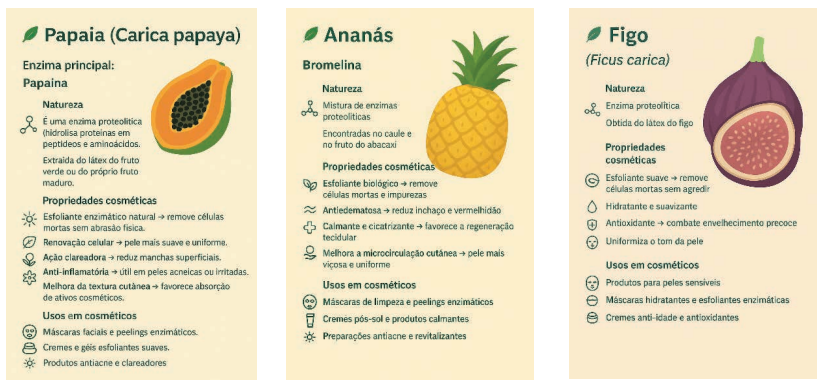


Figura 2. Resumo ilustrativo das características e aplicações cosméticas de 3 enzimas proteolíticas vegetais (papaína, bromelina e ficina, respectivamente).

Desta forma, poder-se-á afirmar que a hidrólise enzimática é uma estratégia altamente eficaz e pode extrair outros compostos igualmente benéficos, como os compostos bioativos do bagaço de uva, incluindo o resveratrol, um potente agente antioxidante e anti-inflamatório amplamente utilizado nas indústrias cosmética e farmacêutica pela sua eficácia comprovada na prevenção do envelhecimento precoce e na redução da inflamação [31-33]. Este processo também facilita a extração de compostos bioativos adicionais de subprodutos do vinho, como aqueles com propriedades antienvhecimento, anti-inflamatórias e cicatrizantes, expandindo assim o potencial de aplicação destes resíduos agroindustriais em formulações cosméticas de valor acrescentado [38,39].

APLICAÇÕES COSMÉTICAS E BENEFÍCIOS DOS COMPOSTOS DERIVADOS DE SUBPRODUTOS VEGETAIS

Os hidrolisados derivados de proteínas de soja, arroz e milho foram avaliados são considerados seguros para utilização em produtos cosméticos. Estes compostos desempenham um papel crítico como agentes condicionadores da pele e do cabelo e são amplamente utilizados devido às suas propriedades hidratantes e protetoras [28-30]. Da mesma forma, o glúten de trigo hidrolisado e a proteína de trigo hidrolisada foram classificados como seguros para uso cosmético, desde que sejam formulados com peptídeos de peso molecular não superior a 3500 Da. Esta especificação garante segurança, eficácia e redução do risco de sensibilização cutânea [83,84]. Igualmente, os peptídeos bioativos obtidos através da hidrólise de matrizes proteicas demonstram um amplo espectro de atividades biológicas, tornando-os candidatos promissores para o desenvolvimento de produtos cosmeceúticos inovadores. Notavelmente, estes peptídeos apresentam propriedades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias, e podem inibir enzimas associadas ao envelhecimento da pele, como a elastase, collagenase, tirosinase e hialuronidase [85]. Na verdade, os peptídeos bioativos estão a ser cada vez mais utilizados na indústria de cuidados com a pele/ cosméticos. Estes peptídeos (geralmente 2 a 10 aminoácidos) possuem diferentes atividades biológicas, como antioxidantes ou inibidoras de enzimas [25]. A atividade destes péptidos, determinada pela sua sequência de aminoácidos, é altamente específica e alguns deles são biologicamente ativos a baixas concentrações. Por esta razão, nos últimos anos, os péptidos foram obtidos a partir de fontes derivadas de plantas, como folhas (por exemplo, *Moringa oleifera*, *Camelia sinensis*, *Spinaca oleracea*) ou frutos (por exemplo, *Cucumis melo*, espécies de *Citrus*, *Stenocereus pruinosus*), que demonstraram bioatividades, incluindo efeitos antioxidantes, representando assim uma alternativa mais segura para os consumidores [43]. Os péptidos derivados da soja, compostos por 3 a 6 aminoácidos, possuem diversas atividades biológicas, demonstrando um efeito significativo no aumento dos níveis

da proteína Bcl-2 pró-apoptótica e na redução da expressão de células positivas para o dímero de pirimidina ciclobuteno, células apoptóticas e das proteínas Bax e p53 da epiderme, consequentes da irradiação UVB [44]. Os péptidos derivados do arroz (peso molecular < 300 Da), obtidos após processamento especial da proteína do farelo de arroz, inibem significativamente a atividade das metaloproteinases e estimulam a expressão dos genes da hialuronano sintase em células de queratinócitos humanos [45]. Manosroi et al. [45] produziram com sucesso fórmulas contendo niossomas encapsulados em peptídeos do farelo de arroz e demonstraram que estes apresentam propriedades clínicas antienvhecimento ideais. Zhu et al. [46] isolaram sete peptídeos antioxidantes, a partir do alperce utilizando papaína, e os resultados do ensaio de atividade antioxidante mostraram que a taxa de eliminação dos peptídeos antioxidantes mencionados sobre os radicais livres ABTS foi superior à do ácido ascórbico. Neste estudo constatou-se que os peptídeos antioxidantes mencionados foram capazes de inibir significativamente a extensão dos danos causados pela radiação UV. Os péptidos da batata apresentam efeito regenerativo de colagénio, e até uma concentração máxima de utilização de 2,4% podem integrar formulações de cremes [47]. Os resíduos e subprodutos vegetais contêm uma grande diversidade de moléculas bioativas com potencial significativo para aplicação na indústria cosmética.

CONCLUSÃO

Os resíduos e subprodutos vegetais contêm uma grande diversidade de moléculas bioativas com significativo potencial de aplicação na indústria cosmética. Estes compostos, incluindo antioxidantes, polifenóis, vitaminas, aminoácidos e péptidos, proporcionam benefícios funcionais às formulações cosméticas, como efeitos hidratantes, anti-inflamatórios e antienvhecimento. A reciclagem de materiais residuais que, de outra forma, seriam descartados ou subvalorizados acrescenta valor económico a estes subprodutos e representa um passo importante para o fortalecimento da economia circular. Este processo reduz significativamente a procura por matérias-primas virgens, minimizando, assim, os impactos ambientais associados à extração de novos recursos naturais. Além disso, contribui para a mitigação das emissões de gases com efeito de estufa e, consequentemente, aumenta a sustentabilidade do setor.

REFERÊNCIAS

1. MOISOI, N. **Mitochondrial proteases modulate mitochondrial stress signalling and cellular homeostasis in health and disease.** Biochemie, v. 226, p. 165-179. Nov. 2024.

2. LUCINSKI, R.; ADAMIEC, M. **The role of plant proteases in the response of plants to abiotic stress factors.** *Frontiers Plant Physiology*, v. 1, p. 1330216. Dec. 2023.
3. TRANCOSO, F.D.; SÁNCHEZ, D.A.; FERREIRA, M.J. **Production of plant proteases and new biotechnological applications: An updated review.** *ChemistryOpen*, v. 11, n.3, p. e202200017. Mar. 2022.
3. ELHAMDI, M.; GHORBEL, S.; HMIDET, N. ***Bacillus swezel* B2 strain: a novel alkaliphilic bacterium producer of alkaline-, thermal, oxidant, and surfactant stable protease, extremely efficient in detergency.** *Current Microbiology*, v. 80, p. 95. Feb. 2023.
4. ELHAMDI, M.; BELHADJLETAIEF, C.; HMIDET, N.; GHORBEL, S. **Proteases and keratinases from *Bacillus zhangzhouensis* MH1: Practical use in detergent, leather, and waste management processes.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 284, p. 138036. Jan. 2025.
5. SHARMA, S.; KUMAR, S.; KAUR, R.; KAUR, R. **Multipotential alkaline protease from a novel *Pyxidicoccus* sp. 252: ecofriendly replacement to various chemical processes.** *Frontiers Microbiology*, v. 12, p. 2722. Oct. 2021.
6. LASON-RYDEL, M.; SIECZYNSKA, K.; GENDASZEWSKA, D.; LAWINSKA, K.; OLEJNIK, T.P. **Use of enzymatic processes in the tanning of leather materials.** *Autex Research Journal*, v. 24, n. 1, p. 20230012. Oct. 2024.
7. ALICI, E.H.; ARABACI, G. **Strawberry protease as a laundry detergent additive candidate: Immobilization, compatibility study with detergent ingredients, and washing performance test.** *Global Challenges*, v. 8, p. 2300102. Nov. 2023.
8. SONG, P.; ZHANG, X.; WANG, S.; XU, W.; WANG, F.; FU, R.; WEI, F. **Microbial proteases and their applications.** *Frontiers Microbiology*, v. 14, p. 1236368. Sep. 2023.
9. CHOUDHURY, N. **Understanding the molecular mechanisms of proteases in bioprocessing: A review on the future of the food industry.** *Research Reviews Journal Biotechnology*, v. 13, n. 2, p. 17-25. Nov. 2023.
10. PREVITI, S.; ETTARI, R. **Inhibitors of proteases: A well-grounded strategy in drug development.** *Molecules*, v. 30, n.14, p. 2909. Jul. 2025.
11. VENETIKIDOU, M.; LYKARTSI, E.; ADAMANTIDI, T.; PROKOPIOU, V.; OFRYDOPOULOU, A.; LETSIOU, S.; TSOUPRAS, A. **Proteolytic enzyme activities of bromelain, ficin, and papain from fruit by-products and potential applications in sustainable and functional cosmetics for skincare.** *Applied Sciences*, v. 15, n. 5, p. 2637. Feb. 2025.

12. SOLDACKA, D.; BARANSKA-RYBARK, W. **Evaluation of safety and efficacy of chemical peels with and without sonophoresis on selected skin parameters-A prospective comparative study.** *Cosmetics*, v. 11, p. 185. Oct. 2024.
13. ROSTKOWSKA, E.; POLESZAK, E.; WOJCIECHOWSKA, K.; DOS SANTOS SZEWCZYK, K. **Dermatological management of aged skin.** *Cosmetics*, v.10, p. 55. Mar. 2023.
14. GAUTAM, S.; MISHRA, D. **Applications and prospects of proteases: An overview.** *International Journal Food Nutrition Sciences*, v. 11, n. 8, 2022.
15. ASH, K.; MISHRA, S.K. **Protease enzymes: present status and future perspectives for industrial sector.** *International Journal Current Microbiology Applied Sciences*, v. 12, n.2, p. 311-323. Feb. 2023.
16. BALAKIREVA, A.V.; KUZNETSOVA, N.V.; PETUSHKOVA, A.I.; SAVVATEEVA, L.V.; ZAMYATNIN JR., A.A. **Trends and prospects of plant proteases in therapeutics.** *Current Medicinal Chemistry*, v. 26, p. 465-486. Nov. 2017.
17. MIRZA A.; SRUJANA, A.; PRIYA, N.N.; JOHNSON, V.J. (2023) **Industrial applications of using papaya and various parts of the plant as a source of proteolytic enzymes papaya and its applications.** *Journal Horticulture*, v. 10, n. 1, p. 1000002. Oct. 2023.
18. BERNARDEAU, M.; HIBBERD, A.A.; SAXER, G.; VELAYUDHAN, D.E.; MARCHAL, L.; VINYETA, E. **O122 intrinsic properties of 3 *Bacillus* spp. strains from animal origin constituent of a direct fed Microbials/protease blend having growth performance in pigs fed high fiber diet.** *Animal Science Proceedings*, v. 13, p. 394–395. Aug. 2022.
19. CHRISTENSEN, L.F.; GARCÍA-BÉJAR, B.; BANG-BERTHELSEN, C.H.; HANSEN, E.B. **Extracellular microbial proteases with specificity for plant proteins in food fermentation.** *International Journal Food Microbiology*, v. 381, p. 109889. Nov. 2022.
20. ASITOK, A.; EKPENYONG, M.; TAKON, I.; ANTAI, S.; OGAREKPE, N.; ANTIGHA, R., **Overproduction of a thermo-stable halo-alkaline protease on agro-waste-based optimized medium through alternate combinatorial random mutagenesis of *Stenotrophomonas acidaminiphila*.** *Biotechnology Reports*, v. 35, p. e00746. Sep. 2022.
21. SHANKAR, R.; UPADHYAY, P.K.; KUMAR, M. **Protease enzymes: Highlights on potential of proteases as therapeutics agents.** v. 27, p.1281–1296. Jan. 2021.
22. CHELLIAH, R.; RUBAB, M.; VIJAYALAKSHMI, S.; KARUVELAN, M.; BARATHIKANNAN, K.; OH, D.H. **Liposomes for drug delivery: Classification, therapeutic applications, and limitations.** *Next Nanotechnology*, v. 8, p. 100209. Jul. 2025.

23. DESAI, N.; RANA, D.; PATEL, M.; BAJWA, N.; PRASAD, R.; VORA, L.K. (2025). **Nanoparticle therapeutics in clinical perspective: classification, marketed products, and regulatory landscape**. *Small*, v. 21, n. 29, p. 2502315. Fev. 2025.
24. KETEMEPI, H.K.; AWANG, M.A.B.; SEELAN, J.S.S.; MOHD, N.Q.I. **Extraction process and applications of mushroom-derived protein hydrolysate: A comprehensive review**. *Future Foods*, v. 9, n. 1, p. 100359. Apr. 2024.
25. ZAKY, A.A.; SIMAL-GANDARA, J.; EUN, J.B.; SHIM, J.H.; ABD EL-ATY, A.M. **Bioactivities, applications, safety, and health benefits of bioactive peptides from food and by-products: A review**. *Frontiers Nutrition*, v. 8, p. 815640. Jan. 2022.
26. LIN, D.; SUN, L.C.; CHEN, Y.L.; LIU, G.M.; MIAO, S.; CAO, M.J. **Peptide/Protein hydrolysate and their derivatives: Their role as emulsifying agents for enhancement of physical and oxidative stability of emulsions**. *Trends Food Science Technology*, v. 129, p. 11-24. Nov. 2022.
27. SAORIN-PUTON, B.M.; DEMAMAN-ORO, C.E.; LISBOA-BERNARDI, J.; FINKLER, D.; VENQUIARUTO, L.D.; DALLAGO, R.M.; TRES, M.V. **Sustainable valorization of plant residues through enzymatic hydrolysis for the extraction of bioactive compounds: applications as functional ingredients in cosmetics**. *Processes*, v.13, p. 1314. Apr. 2025.
28. COSTA, E.M.; OLIVEIRA, A.S.; SILVA, S.; RIBEIRO, A.B.; PEREIRA, C.F.; FERREIRA, C.; CASANOVA, F.; PEREIRA, J.O.; FREIXO, R.; PINTADO, M.E.; et al. **Spent yeast waste streams as a sustainable source of bioactive peptides for skin applications**. *International Journal Molecular Science*, v. 24, p. 2253. Jan. 2023.
29. DHIMAN, S.; THAKUR, B.; KAUR, S.; AHUJA, M.; GANTAYAT, S.; SARKAR, S. **Closing the loop: Technological innovations in food waste valorization for global sustainability**; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2025; ISBN 4362102501073.
30. BRAVI, E.; DE FRANCESCO, G.; SILEONI, V.; PERRETTI, G.; GALGANO, F.; MARCONI, O. **Brewing by-product upcycling Potential: Nutritionally valuable compounds and antioxidant activity evaluation**. *Antioxidants*, v. 10, p. 165. Jan. 2021.
31. DOS SANTOS, K.I.P.; BENJAMIM, J.K.F.; DA COSTA, K.A.D.; DOS REIS, A.S.; DE SOUZA PINHEIRO, W.B.; SANTOS, A.S. **Metabolomics techniques applied in the investigation of phenolic acids from the agro-industrial by-product of *Carapa guianensis* Aubl. Arab. Journal Chemistry**, v. 14, p. 103421. Aug. 2021.
32. GONZÁLEZ-GARCÍA, E.; MARINA, M.L.; GARCÍA, M.C. **Plum (*Prunus domestica* L.) by-product as a new and cheap source of bioactive peptides: Extraction method and peptides characterization**. *Journal Functional Foods*, v. 11, p. 428-437. Nov. 2014.


33. LOLLI, V.; VISCUSI, P.; BONZANINI, F.; CONTE, A.; FUSO, A.; LAROCCA, S.; LENI, G.; CALIGIANI, A. **Oil and protein extraction from fruit seed and kernel by-products using a one pot enzymatic-assisted mild extraction.** Food Chemistry, v. 19, p. 100819. Oct. 2023.
34. JAVIER, O.E.; ALEJANDRO, G.R.M.; ELIZABETH, C.L.; GUADALUPE, P.F.J.; EMMANUEL, P.E.; CARLOS, M.S.J.; DANIEL, M.C. **In vitro multi-bioactive potential of enzymatic hydrolysis of a non-toxic *Jatropha curcas* cake protein isolate.** Molecules, v. 29, p. 3088. Jun. 2024.
35. AGUILAR-TOLALÁ, J.E.; HERNÁNDEZ-MENDOZA, A.; GONZÁLEZ-CÓRDOVA, A.F.; VALLEJO-CORDOBA, B.; LICEAGA, A.M. **Potential role of natural bioactive peptides for development of cosmeceutical skin products.** Peptides, v. 122, p. 170170. Dec. 2019.
36. SINGH, B.P.; VIJ, S.; HATI, S. **Functional significance of bioactive peptides derived from soybean.** Peptides, v. 54, p. 171-179. Apr. 2014
37. GONÇALVES, S. **Use of enzymes in cosmetics: proposed enzymatic peel procedure.** CosActive Journal, v. 1, p. 27-33. Jul. 2021.
38. SODHI, G.K.; KAUR, G.; GEORGE, N.; WALIA, H.K.; SILLU, D.; RATH, S.K.; SAXENA, S.; RIOS-SOLIS, L.; DWIBEDI, V. **Waste to wealth: Microbial-based valorization of grape pomace for nutraceutical, cosmetic, and therapeutic applications to promote circular economy. Process.** Safety Environmental Protection, v. 188, p. 1464-1478. Dec. 2024.
39. VINHA, A.F.; SOUSA, C.; VILELA, A.; FERREIRA, J.; MEDEIROS, R.; CERQUEIRA, F. **Potential of portuguese citiculture by-products as natural resources of bioactive compounds—antioxidant and antimicrobial activities.** Applied Sciences, v. 14, p. 6278. Jul. 2024.
40. Aguilar-Toalá, J.E.; Hernández-Mendoza, A.; González-Córdova, A.F.; Vallejo-Cordoba, B.; Liceaga, A.M. **Potential role of natural bioactive peptides for development of cosmeceutical skin products.** Peptides, v. 122, 170170. Dec. 2019.
41. BURNETT, C.L.; BOYER, I.J.; BERGFELD, W.F.; BELSITO, D.V.; HILL, R.A.; KLASSEN, C.D.; LIEBLER, D.C.; MARKS, J.G.; SHANK, R.C.; SLAGA, T.J.; et al. **Safety assessment of plant-derived proteins and peptides as used in cosmetics.** International Journal Toxicology, v. 41, p. 5S–20S. Aug. 2022.
42. BARRAL-MATINEZ, M.; FRAGA-CORRAL, M.; GARCIA-PEREZ, P.; SIMAL-GANDARA, J.; PRIETO, M.A. **Almond by-products: Valorization for sustainability and competitiveness of the industry.** Foods, v. 10, p. 1793. Aug. 2021.
43. AVILÉS-GAXIOLA, S.; GARCÍA-AGUIAR, I.; JIMÉNEZ-ORTEGA, L.A.; GUTIÉRREZ-GRIJALVA, E.P.; HEREDIA, J.B. **Bioactive plant peptides: Physicochemical features, structure-function insights and mechanism of action.** Molecules, v. 30, p. 3683. Sep. 2025.

44. FRIES, K.S.; HELDRETH, B. **Safety assessment of soy proteins and peptides as used in cosmetics**. International Journal Toxicology, v. 42, p. 1025-1135. Aug. 2023.
45. MANOSROI, A.; CHUTOPRAPAT, R.; ABE, M.; MANOSROI, W.; MANOSROI, J. **Anti-aging efficacy of topical formulations containingniosomes entrapped with rice bran bioactive compounds**. Pharmacology Biology, v. 50, p. 208-224. Feb. 2012.
46. ZHU, X.; ZHANG, X.; WANG, Z.; REN, F.; ZHU, X.; CHEN, B.; LIU, H.; WUYUN, T. **Screening and preparation of highly active antioxidant peptides of apricot and their inhibitory effect on ultraviolet radiation**. Food Chemistry, v. 463, p. 141336. Jan. 2024.



CAPÍTULO 14

EVOLUÇÃO DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA FÍSTULA ANAL CRIPTOGLANDULAR: DA CIRURGIA CLÁSSICA ÀS TÉCNICAS MINIMAMENTE INVASIVAS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161014>

Tallitha Grawnth Santos Vidal

Centro universitário de Goiatuba - UniCerrado, Goiatuba - Goiás

Janaína Santos de Araújo

Hospital das Forças Armadas, Brasília - Distrito Federal

Letícia Ribeiro Cardoso

Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis - Goiás

Fábio do Couto Bandeira

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - Goiás

Guilherme Pereira Matias

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - Goiás

Gabriella Salomão de Paula

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - Goiás

Thaís Cunha Aguiar Gomes

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - Goiás

Júlia Fonseca Carneiro

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - Goiás

Huri Emanuel Melo e Silva

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - Goiás

Maria Eduarda Caetano Luz

Centro universitário de Goiatuba - UniCerrado, Goiatuba - Goiás

RESUMO: Introdução: A fístula anal criptoglandular é uma condição inflamatória crônica que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, caracterizada pela formação de trajetos entre o canal anal e a pele perianal. O tratamento ideal deve equilibrar a erradicação do trajeto fistuloso e a preservação da continência fecal.

Diversas técnicas cirúrgicas e abordagens conservadoras têm sido propostas, mas ainda não há consenso sobre a melhor estratégia terapêutica. Objetivo: Comparar a eficácia e a segurança das abordagens cirúrgicas e conservadoras no tratamento da fístula anal criptoglandular, identificando tendências atuais e perspectivas terapêuticas. Métodos: Foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados PubMed, Scielo e ScienceDirect, incluindo artigos publicados entre 2015 e 2025. Utilizaram-se os descritores “anal fistula”, “cryptoglandular”, “surgical management” e “conservative treatment”. Foram selecionados sete estudos originais que compararam diferentes abordagens terapêuticas quanto à taxa de cura, recidiva e comprometimento da continência. Resultados: Os estudos mostraram taxas de cura entre 70% e 90% para as técnicas cirúrgicas (principalmente LIFT e avanço de retalho endorretal), com baixa incidência de incontinência. As terapias conservadoras e regenerativas, como o uso de plugues biológicos, laser e células-tronco, apresentaram resultados promissores em fístulas simples e recorrentes, com boa preservação funcional, embora com maior taxa de recidiva. Houve heterogeneidade metodológica entre os estudos, o que limita a comparação direta dos resultados. Conclusão: O tratamento da fístula anal criptoglandular deve ser individualizado, considerando a anatomia da fístula e o risco funcional. As técnicas cirúrgicas continuam sendo o padrão ouro, mas as abordagens conservadoras representam uma alternativa válida em casos selecionados. O futuro do manejo dessa condição tende à integração entre métodos cirúrgicos seletivos e terapias regenerativas, buscando maximizar a cura e minimizar as complicações.

PALAVRAS-CHAVE: Fístula anal; Tratamento conservador; Cirurgia colorretal; LIFT; Retalho endorretal; Células-tronco.

Evolution of therapeutic approaches in cryptoglandular anal fistula: from classic surgery to minimally invasive techniques.

ABSTRACT: Introduction: Cryptoglandular anal fistula is a chronic inflammatory condition that significantly impairs patients' quality of life. The ideal treatment must balance complete eradication of the fistulous tract with preservation of fecal continence. Despite the variety of available techniques, there is still no consensus regarding the best therapeutic approach. Objective: To compare the efficacy and safety of surgical and conservative approaches in the management of cryptoglandular anal fistula, identifying current trends and therapeutic perspectives. Methods: An integrative literature review was conducted through PubMed, Scielo, and ScienceDirect, including studies published between 2015 and 2025. The descriptors “anal fistula”, “cryptoglandular”, “surgical management”, and “conservative treatment” were used. Seven original studies were included, comparing healing

rates, recurrence, and continence outcomes among different treatment modalities. Results: Surgical techniques such as LIFT and endorectal advancement flap achieved healing rates between 70% and 90%, with low incontinence rates. Conservative and regenerative therapies, including biological plugs, laser, and stem cell therapy, showed encouraging results for simple and recurrent fistulas, with good functional preservation but higher recurrence rates. Methodological heterogeneity across studies limited direct comparison. Conclusion: Management of cryptoglandular anal fistula should be individualized, considering anatomical complexity and functional risk. Surgical approaches remain the gold standard, but conservative methods are a viable alternative in selected cases. The future of treatment lies in the integration of selective surgical and regenerative strategies, aiming for high cure rates with minimal functional impairment.

KEYWORDS: Anal fistula; Conservative treatment; Colorectal surgery; LIFT; Endorectal advancement flap; Stem cells.

INTRODUÇÃO

A fístula anal criptoglandular é uma afecção crônica do canal anal, caracterizada pela formação de um trajeto fistuloso epitelizado que conecta a cripta anal infectada à pele perianal. Trata-se de uma condição de origem infecciosa, decorrente da obstrução e inflamação das glândulas anais localizadas na linha pectínea, levando à formação de abscessos e, posteriormente, de trajetos fistulosos persistentes. Sua prevalência estimada é de 8 a 10 casos por 100.000 habitantes, com predomínio no sexo masculino e incidência mais elevada entre a terceira e quinta décadas de vida (STELLINGWERF et al., 2019; STOFFELS et al., 2023).

O tratamento ideal da fístula anal criptoglandular ainda é motivo de intenso debate na literatura, principalmente devido ao desafio de equilibrar cura definitiva e preservação da continência fecal. As abordagens cirúrgicas convencionais, como a fistulotomia e o avanço de retalho endorretal, continuam amplamente utilizadas e apresentam elevadas taxas de resolução, mas podem estar associadas a graus variáveis de comprometimento esfinteriano (SCHWANDNER et al., 2021). Nesse contexto, técnicas mais modernas e minimamente invasivas — como o LIFT (ligation of intersphincteric fistula tract), o uso de laser, os plugues biológicos e a terapia com células-tronco — vêm sendo investigadas com o objetivo de reduzir complicações funcionais sem comprometer a eficácia (STELLINGWERF et al., 2019; ZHENG et al., 2021; ACAR et al., 2021).

Nos últimos anos, a tendência tem sido buscar estratégias esfínter-preservadoras e menos invasivas. O estudo de Wang et al. (2024) destaca a possibilidade de cura de fístulas criptoglandulares sem necessidade de cirurgia radical, por meio de abordagens

regenerativas e biológicas, sugerindo um avanço significativo na compreensão da fisiopatologia e do reparo tecidual. Resultados semelhantes foram observados por Zheng et al. (2021), que avaliaram o uso de fração vascular estromal autóloga associada ao plasma rico em plaquetas, demonstrando melhora na cicatrização e baixa recidiva, sem prejuízo da continência.

Apesar disso, o tratamento cirúrgico continua sendo o padrão ouro em muitos centros, especialmente nas fístulas complexas e transesfincterianas. Estudos comparativos, como o de Stoffels et al. (2023), reforçam que as técnicas baseadas em ligadura do trajeto inter-esfincteriano e retalhos de avanço endorretal mantêm boas taxas de sucesso a longo prazo, embora ainda apresentem recorrência em até 20% dos casos. Já Wang et al. (2025) observaram que, embora as técnicas de avanço de retalho ofereçam bom controle funcional, a recidiva ainda é uma limitação considerável, indicando a necessidade de individualizar o tratamento conforme a complexidade anatômica da fístula.

Nesse cenário, a comparação entre as abordagens conservadoras e cirúrgicas torna-se essencial para guiar a prática clínica baseada em evidências. O estudo de Acar et al. (2021) reforça que terapias conservadoras, como o uso de setons de drenagem e agentes regenerativos, podem ser indicadas em casos selecionados ou como parte de um tratamento em etapas, especialmente em fístulas recorrentes. Entretanto, a ausência de protocolos padronizados e a heterogeneidade dos estudos dificultam a definição de uma conduta universal.

Dessa forma, compreender os resultados clínicos, funcionais e de qualidade de vida associados a cada estratégia é fundamental para aprimorar o manejo da fístula anal criptoglandular. Esta revisão de literatura tem como objetivo comparar as abordagens conservadoras e cirúrgicas, destacando os avanços recentes, a eficácia terapêutica e as perspectivas futuras no tratamento dessa condição prevalente e desafiadora.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa, de caráter descritivo e comparativo, desenvolvida com o objetivo de sintetizar as evidências científicas disponíveis nos últimos dez anos sobre o manejo conservador e cirúrgico da fístula anal criptoglandular, destacando a eficácia terapêutica, as taxas de recidiva e o impacto funcional associado a cada abordagem.

A formulação da pergunta norteadora foi estruturada segundo a estratégia PICO, em que P representa os pacientes adultos com diagnóstico de fístula anal criptoglandular; I, as intervenções cirúrgicas empregadas, incluindo fistulotomia, avanço de retalho endorretal, técnica LIFT, laser, uso de plugues biológicos e terapia

com células-tronco; C, as intervenções conservadoras, como uso de antibióticos, drenagem com seton, terapias regenerativas não excisionais e acompanhamento clínico; e O, os desfechos avaliados, compreendendo taxa de cura, recidiva, preservação da função esfinteriana, complicações e qualidade de vida. Assim, a questão norteadora estabelecida foi: em pacientes com fístula anal criptoglandular, o manejo cirúrgico apresenta melhores resultados em termos de cura e preservação da função esfinteriana quando comparado ao tratamento conservador?

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, BVS/LILACS e Google Scholar, abrangendo publicações no período de 2015 a 2025. Utilizaram-se os descritores controlados e não controlados combinados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”, com a seguinte estratégia de busca: (“anal fistula” OR “cryptoglandular fistula”) AND (“surgical treatment” OR “surgery” OR “fistulotomy” OR “LIFT” OR “advancement flap” OR “conservative treatment” OR “medical management” OR “seton” OR “stem cell therapy”).

Foram incluídos artigos publicados em inglês, português ou espanhol, conduzidos em seres humanos adultos, que abordassem comparativamente o manejo conservador e o cirúrgico da fístula anal criptoglandular ou apresentassem resultados clínicos relevantes, como taxa de cura, recidiva, complicações e preservação da continência. Foram excluídos estudos sobre fístulas de etiologia não criptoglandular, como as relacionadas à doença de Crohn, traumas, tuberculose ou radioterapia, além de relatos de caso isolados, cartas ao editor, revisões duplicadas e publicações sem acesso ao texto completo.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, com análise inicial dos títulos e resumos, seguida da leitura integral dos artigos potencialmente elegíveis. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados sete estudos publicados entre 2019 e 2025, que apresentavam dados comparativos relevantes sobre o tema. As informações extraídas foram organizadas em uma tabela comparativa, contemplando autor e ano, tipo de estudo, amostra, abordagem terapêutica, principais resultados e conclusões.

Os dados obtidos foram analisados de forma qualitativa e descritiva, visando identificar as tendências atuais e as evidências sobre a eficácia, segurança e impacto funcional das diferentes estratégias terapêuticas empregadas no tratamento da fístula anal criptoglandular. Não foi realizada meta-análise quantitativa devido à heterogeneidade metodológica observada entre os estudos incluídos.

RESULTADOS

Foram incluídos nesta revisão sete estudos publicados entre 2019 e 2025, selecionados após triagem nas bases PubMed, Scopus, ScienceDirect e LILACS. As publicações analisadas abordaram tanto o tratamento cirúrgico quanto o manejo conservador da fístula anal criptoglandular, totalizando uma amostra global superior a 1.200 pacientes adultos. De forma geral, os estudos demonstraram que as técnicas cirúrgicas continuam apresentando maior taxa de cura, enquanto as abordagens conservadoras e biológicas mostram resultados promissores na preservação da continência fecal e na redução das complicações pós-operatórias.

No estudo conduzido por Stellingwerf et al. (2019), que comparou a técnica de avanço de retalho endorretal (ERAF) e o LIFT (ligation of intersphincteric fistula tract), observou-se taxa de sucesso de 74% para o ERAF e 69% para o LIFT, com melhor preservação da função esfinteriana no grupo submetido ao LIFT. Esses resultados reforçam a tendência de priorizar métodos esfínter-preservadores nas fístulas transesfínterianas complexas. De maneira semelhante, Stoffels et al. (2023), em uma revisão sistemática envolvendo 22 estudos, destacaram que a ligadura inter-esfínteriana (LIFT) e o uso de flaps locais mantêm índices de sucesso superiores a 70%, embora a recidiva ainda seja observada em cerca de 20% dos casos, independentemente da técnica utilizada.

Estudos que avaliaram abordagens regenerativas e conservadoras mostraram resultados encorajadores. Wang et al. (2024) investigaram a possibilidade de cicatrização de fístulas criptoglandulares sem necessidade de cirurgia radical, utilizando terapias biológicas e anti-inflamatórias direcionadas ao controle da infecção e regeneração tecidual. O trabalho evidenciou que, em casos selecionados, o tratamento conservador pode promover fechamento completo do trajeto fistuloso em até 60% dos pacientes, especialmente naqueles com fístulas simples e ausência de abscesso ativo.

Corroborando esses achados, Zheng et al. (2021) relataram resultados positivos com o uso de fração vascular estromal autóloga associada ao plasma rico em plaquetas (PRP), aplicada em conjunto com o retalho endorretal em fístulas transesfínterianas. Essa combinação aumentou a taxa de cicatrização para 83%, com recidiva inferior a 10% e sem casos de incontinência significativa, sugerindo que a adição de componentes regenerativos pode otimizar o reparo tecidual.

No estudo de Schwandner et al. (2021), que acompanhou pacientes submetidos à fistulectomia e avanço de retalho endorretal por um período de 10 anos, a taxa de cura foi de 87%, mas com recidiva tardia em 13% dos casos. Apesar da alta eficácia, observou-se comprometimento leve da continência fecal em 9% dos pacientes, ressaltando o dilema entre radicalidade cirúrgica e função esfínteriana.

Resultados semelhantes foram descritos por Wang et al. (2025), que observaram sucesso médio de 78% com o avanço de retalho, sendo a recidiva mais frequente em trajetos complexos e em pacientes previamente operados.

No contexto das terapias alternativas e minimamente invasivas, Acar et al. (2021) analisaram o uso de plugues biológicos e laser em fístulas recorrentes, demonstrando taxas de cura em torno de 65% e mínima alteração funcional. O estudo ressaltou a importância dessas opções como tratamento complementar ou de resgate, especialmente para pacientes com risco elevado de incontinência.

De modo geral, os dados compilados nesta revisão indicam que o tratamento cirúrgico permanece como padrão ouro para a maioria das fístulas criptoglandulares, em especial as complexas e transesfincterianas. No entanto, os métodos conservadores e regenerativos têm se mostrado alternativas seguras e eficazes em casos selecionados, com menor impacto funcional e potencial para evolução futura como terapias de primeira linha. A recidiva, variável observada em quase todos os estudos, parece estar mais relacionada à complexidade anatômica da fístula e à experiência do cirurgião do que propriamente ao tipo de técnica utilizada.

Autor / Ano	Tipo de Estudo	População / N	Intervenção / Técnica Avaliada	Principais Resultados	Conclusão / Relevância
Stellingwerf et al., 2019 (BJS Open)	Revisão sistemática + meta-análise	26 estudos / >1.200 pacientes com fístulas criptoglandulares ou Crohn	Comparou LIFT vs Retalho de avanço endorretal (AF)	Taxa média de sucesso: LIFT ≈ 69%, AF ≈ 75%; incontinência fecal menor no grupo LIFT	Ambas eficazes; LIFT apresenta menor risco funcional, ideal para fístulas complexas
Wang et al., 2024 (World J Gastroenterology)	Revisão narrativa	Estudos recentes sobre terapias não cirúrgicas	Tratamento conservador (antibióticos, seton, fibrin glue, plugue biológico, células-tronco)	Altas taxas de recidiva (>50%) com métodos exclusivamente conservadores; segurança favorável	A cura completa sem cirurgia é rara; terapias regenerativas mostram potencial futuro
Stoffels et al., 2023 (Adv Ther)	Revisão sistemática	Fístulas complexas criptoglandulares	Procedimentos interesfincterianos e locais (LIFT, flap)	Taxas médias de cura: 65–80%; recidiva 20–35%	Técnicas preservadoras do esfíncter são eficazes e preferíveis para fístulas complexas

Zheng et al., 2021 (Dis Colon Rectum)	Estudo prospectivo	60 pacientes com fístula transesfincteriana criptoglandular	Retalho de avanço+ células-tronco autólogas + PRP	Cura em 88,3%; incontinência<5%; recidiva10% após 12 meses	Combinar cirurgia+ terapia biológica aumenta a taxa de cura e preserva função anal
Schwandner et al., 2021 (Colorectal Dis)	Coorte retrospectiva (10 anos)	120 pacientes com fístulas criptoglandulares	Fistulectomia + retalho de avanço endorretal	Recidiva 12%; incontinência leve em 8%	Alta taxa de cura e baixo comprometimento funcional a longo prazo
Wang et al., 2025 (Tech Coloproctol)	Estudo observacional	78 pacientes / seguimento médio 27 meses	Retalho de avanço endorretal	Fechamento completo em 80%; escore de incontinência Wexner médio = 2,2	Melhora funcional sustentada e baixa recidiva; técnica consolidada para fístulas complexas
Acar et al., 2021 (Turk J Colorectal Dis)	Série decasos /revisão	20 pacientes com fístulas recorrentes	Terapias preservadoras do esfíncter: PRP, matriz dérmica, cola biológica	Sucesso médio 70%; sem incontinência	Alternativas promissoras para casos recorrentes ou alto risco cirúrgico; uso combinado recomendado

Tabela Comparativa – Manejo Conservador vs Cirúrgico da Fístula Anal Criptoglandular (2015–2025)

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão evidenciam que o manejo da fístula anal criptoglandular continua sendo um dos maiores desafios da coloproctologia moderna, especialmente pela dificuldade de alcançar cura definitiva sem prejuízo funcional. As abordagens cirúrgicas permanecem como o padrão ouro em grande parte dos centros especializados, mas a expansão de métodos conservadores e regenerativos vem ganhando destaque como alternativa segura e menos invasiva, principalmente em casos selecionados.

De modo geral, as taxas de sucesso cirúrgico observadas nos estudos variam entre 70% e 90%, dependendo da complexidade anatômica da fístula e da técnica empregada. Stellingwerf et al. (2019) e Stoffels et al. (2023) reforçam que tanto o avanço de retalho endorretal (ERAF) quanto a técnica LIFT oferecem resultados satisfatórios, com taxas de cura semelhantes e baixos índices de incontinência. Essas técnicas representam um marco na busca pelo equilíbrio entre radicalidade

e preservação da função esfinteriana, um dos pilares do tratamento moderno das fístulas anais.

Entretanto, mesmo entre as técnicas cirúrgicas, ainda existem limitações. Schwandner et al. (2021), em um acompanhamento de dez anos, demonstraram que a recidiva pode ocorrer tardiamente, refletindo a natureza crônica da doença e a dificuldade em erradicar completamente o trajeto fistuloso. Esse achado é corroborado por Wang et al. (2025), que observaram recorrência principalmente em fístulas complexas e em pacientes com histórico prévio de múltiplas cirurgias. Assim, a experiência do cirurgião, o correto mapeamento do trajeto e a individualização da técnica são fatores decisivos para o sucesso terapêutico.

Por outro lado, as abordagens conservadoras e regenerativas mostram-se promissoras, sobretudo em pacientes com risco elevado de incontinência ou com fístulas simples. Wang et al. (2024) relataram taxas de cicatrização expressivas em pacientes tratados com estratégias não cirúrgicas, sugerindo que, em contextos bem selecionados, é possível alcançar bons resultados clínicos sem intervenção invasiva. O uso de terapias baseadas em células-tronco e componentes biológicos, como demonstrado por Zheng et al. (2021), representa uma importante inovação, pois promove regeneração tecidual ativa e preserva a integridade esfinteriana. Esses achados fortalecem a tendência atual de investir em tratamentos minimamente invasivos e biologicamente integrativos.

No campo das terapias híbridas e alternativas, Acar et al. (2021) destacaram o papel dos plugues biológicos e laser como opções eficazes e seguras, especialmente para fístulas recorrentes ou com risco de incontinência. Embora apresentem taxas de cura inferiores às cirurgias tradicionais, essas técnicas oferecem menor morbidade e boa qualidade de vida no pós-operatório, sendo úteis em protocolos de tratamento escalonado.

A comparação entre os dois grandes grupos terapêuticos — cirúrgico e conservador — demonstra que a escolha da abordagem deve ser individualizada, levando em conta a complexidade anatômica, a extensão do trajeto, a presença de abscessos e o histórico cirúrgico prévio. Nenhuma técnica, isoladamente, mostrou-se universalmente superior; em vez disso, a tendência é integrar métodos e adaptar condutas conforme o perfil do paciente e os recursos disponíveis.

Além disso, a análise dos estudos evidencia uma limitação importante: a heterogeneidade metodológica. As diferentes definições de cura, os variados tempos de seguimento e a ausência de padronização dos critérios de incontinência dificultam a comparação direta entre os trabalhos. Essa limitação reforça a necessidade de ensaios clínicos randomizados e multicêntricos, com protocolos uniformes e acompanhamento prolongado, para consolidar as evidências e orientar de forma mais precisa as condutas clínicas.

Por fim, é possível observar uma clara tendência de evolução na proctologia contemporânea: a busca por soluções menos invasivas, baseadas em biotecnologia e preservação funcional. Embora as técnicas cirúrgicas tradicionais continuem essenciais, o futuro do tratamento das fístulas anais criptoglandulares parece caminhar para um modelo de tratamento personalizado, combinando métodos cirúrgicos seletivos com terapias regenerativas e conservadoras, com o objetivo de maximizar a cura e minimizar as sequelas funcionais.

CONCLUSÃO

A análise dos estudos selecionados evidencia que o tratamento da fístula anal criptoglandular deve ser conduzido de forma individualizada, considerando-se a complexidade anatômica, o risco de comprometimento esfinteriano e as condições clínicas do paciente. As técnicas cirúrgicas, como o avanço de retalho endorretal (ERAF) e o LIFT, continuam representando as abordagens mais consolidadas, com altas taxas de cura e baixa incidência de incontinência, especialmente quando aplicadas por cirurgiões experientes e com adequada seleção de casos.

Por outro lado, as abordagens conservadoras e minimamente invasivas, incluindo o uso de plugues biológicos, laser e terapias regenerativas com células-tronco, têm mostrado resultados promissores, com boa cicatrização e preservação funcional, sendo alternativas viáveis para pacientes com risco elevado de incontinência ou em casos de fístulas simples e recorrentes. Apesar disso, as taxas de recidiva ainda são superiores às observadas nas técnicas cirúrgicas tradicionais, o que reforça a necessidade de aprimoramento tecnológico e de estudos com maior tempo de seguimento.

Em síntese, o manejo ideal da fístula anal criptoglandular deve buscar o equilíbrio entre eficácia e preservação funcional, priorizando a cura definitiva com mínima morbidade. A literatura atual indica uma tendência crescente para o desenvolvimento de estratégias híbridas e personalizadas, que combinem a precisão cirúrgica com os avanços das terapias biológicas. Contudo, a falta de padronização metodológica entre os estudos e o número limitado de ensaios clínicos randomizados ainda restringem a formação de um consenso definitivo. Futuras pesquisas devem focar na comparação direta entre técnicas e no impacto funcional a longo prazo, a fim de consolidar diretrizes baseadas em evidências para o manejo dessa condição complexa.

REFERÊNCIAS

STELLINGWERF, M. E. et al. Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas. *BJS Open*, v. 3, n. 3, p. 231–241, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjsopen/article/3/3/231/6060835>. Acesso em: 22 out. 2025.

STOFFELS, B. et al. A Systematic Review of Epidemiology and Outcomes Associated with Local Surgical and Intersphincteric Ligation Procedures for Complex Cryptoglandular Fistulas. *Advances in Therapy*, v. 40, p. 3492–3511, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-023-02452-x>. Acesso em: 22 out. 2025.

WANG, Y. et al. Curing cryptoglandular anal fistulas—Is it possible without surgery? *World Journal of Gastroenterology*, v. 30, n. 15, p. 1812–1823, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39811351/>. Acesso em: 22 out. 2025.

ZHENG, X. et al. Efficacy and safety of autologous adipose-derived stromal vascular fraction enriched with platelet-rich plasma in flap repair of transsphincteric cryptoglandular fistulas. *Diseases of the Colon & Rectum*, v. 64, n. 12, p. 1473–1482, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34606026/>. Acesso em: 22 out. 2025.


SCHWANDNER, O. et al. Fistulectomy and endorectal advancement flap repair for cryptoglandular anal fistula: recurrence and functional outcome over 10 years of follow-up.

Colorectal Disease, v. 23, n. 8, p. 2022–2030, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580275/>. Acesso em: 22 out. 2025.

WANG, D. et al. Mid- and long-term functional outcomes of advancement flap for cryptoglandular perianal fistulas. *Techniques in Coloproctology*, publicado online em 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10151-025-03148-w>. Acesso em: 22 out. 2025.

ACAR, T. et al. Novel sphincter-preserving therapies for recurrent anal fistulas. *Turkish Journal of Colorectal Disease*, v. 31, n. 2, p. 89–96, 2021. Disponível em: <https://www.turkishjcrd.com/articles/novel-sphincter-preserving-therapies-for-recurrent-anal-fistulas/doi/tjcd.galenos.2021.2021-1-10>. Acesso em: 22 out. 2025.

PLANTAS MEDICINAIS DA CHAPADA DO ARARIPE: DO CONHECIMENTO TRADICIONAL À VALIDAÇÃO CIENTÍFICA NO COMBATE À RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161015>

José Weverton Almeida-Bezerra

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Isadora Gomes de Souza

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio – UNILEÃO, Juazeiro do Norte – CE, Brasil

Jaceilton Alves de Melo

Secretaria de Educação do Estado do Ceará – SEDUC, Crato - CE

Hayane Mateus Silva Gomes

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Dieferσον Leandro de Souza

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Gabriel de Oliveira Lôbo

Faculdade CECAPE, Juazeiro do Norte – CE, Brasil

Paula Patrícia Marques Cordeiro

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Ana Joyce de Moraes Bento

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Cícera Natalia Figueirêdo Leite Gondim

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Luciene Ferreira de Lima

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Nathallia Correia da Silva

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Xenia Germana Rodovalho de Alencar

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Ademar Maia Filho

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Fábio Souza Ananias Oliveira

Universidade Federal do Cariri – UFCA, Crato – CE, Brasil

Olívia Caroline Maia de Moura

Universidade Federal do Cariri – UFCA, Crato – CE, Brasil

Joélia Vieira dos Santos

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Vagner Janiel de Lima

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

Luana Vinuto Silva

Universidade Estadual do Ceará – UECE, Iguatu – CE, Brasil

Henrique Douglas Melo Coutinho

Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato – CE, Brasil

RESUMO: Os antibióticos são medicamentos utilizados para combater infecções causadas por microrganismos. Entretanto, com seu uso crescente, tornou-se evidente que, embora diversos fármacos estejam disponíveis, o uso inadequado e indiscriminado levou ao surgimento de cepas multirresistentes, aumentando a necessidade de alternativas terapêuticas seguras e eficazes. A resistência antimicrobiana constitui um grave problema de saúde pública global, exigindo estratégias inovadoras. Nesse contexto, as plantas medicinais surgem como fonte promissora de compostos antimicrobianos. Espécies nativas da Chapada do Araripe, localizada entre os estados do Ceará, Pernambuco e Piauí, têm sido tradicionalmente empregadas no tratamento de infecções e avaliadas em ensaios laboratoriais. Portanto, o presente estudo avaliou extratos, óleos fixos e óleos essenciais dessas plantas a fim de prospectar suas atividades antimicrobianas frente a bactérias de relevância clínica. Foram analisadas espécies de diferentes famílias botânicas, selecionadas com base em informações etnofarmacológicas e evidências experimentais, destacando-se *Caryocar coriaceum*, *Croton heliotropiifolius*, *Eugenia brejoensis*, *Casearia javitensis*, *Attalea speciosa*, *Syagrus cearensis*, *Acrocomia aculeata*, *Erythroxylum rosuliferum* e *Tocoyena formosa*, além de representantes de Fabaceae, Asteraceae, Malvaceae e Rubiaceae. Ensaios *in vitro*, como microdiluição em caldo, disco-difusão e bioautografia em CCD, demonstraram a eficácia dos compostos frente a patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Os resultados reforçam o valor da Chapada do Araripe como fonte de novos agentes fitoterápicos e a importância da preservação de sua flora nativa e do conhecimento tradicional associado.

PALAVRAS-CHAVES: Antimicrobianos, Plantas Medicinais, Chapada do Araripe

Medicinal Plants of the Chapada do Araripe: From Traditional Knowledge to Scientific Validation in the Fight Against Antimicrobial Resistance

ABSTRACT: Antibiotics are medications used to combat infections caused by microorganisms. However, with their increasing use, it has become evident that, although several drugs are available, inadequate and indiscriminate use has led to the emergence of multidrug-resistant strains, increasing the need for safe and effective therapeutic alternatives. Antimicrobial resistance constitutes a serious global public health problem, requiring innovative strategies. In this context, medicinal plants emerge as a promising source of antimicrobial compounds. Native species from the Chapada do Araripe, located between the states of Ceará, Pernambuco, and Piauí, have been traditionally used in the treatment of infections and evaluated in laboratory tests. Therefore, the present study evaluated extracts, fixed oils, and essential oils of these plants in order to prospect their antimicrobial activities against clinically relevant bacteria. Species from different botanical families were analyzed, selected based on ethnopharmacological information and experimental evidence, highlighting *Caryocar coriaceum*, *Croton heliotropiifolius*, *Eugenia brejoensis*, *Casearia javitensis*, *Attalea speciosa*, *Syagrus cearensis*, *Acrocomia aculeata*, *Erythroxylum rosuliferum*, and *Tocoyena formosa*, as well as representatives of Fabaceae, Asteraceae, Malvaceae, and Rubiaceae. In vitro assays, such as broth microdilution, disk diffusion, and bioautography on TLC, demonstrated the efficacy of the compounds against pathogens such as *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. The results reinforce the value of the Chapada do Araripe as a source of new phytotherapeutic agents and the importance of preserving its native flora and associated traditional knowledge.

KEYWORDS: Antimicrobials, Medicinal Plants, Chapada do Araripe

INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do primeiro antibiótico, na primeira metade do século XX, a resistência microbiana emergiu como um problema associado. Tal problemática foi enfatizada durante o discurso de Alexander Fleming, enquanto recebia o seu Nobel em 1945, o qual alertou acerca do uso inadequado dos antibióticos. Infelizmente, as advertências do microbiologista se confirmaram (Letek, 2020). O uso irracional e indiscriminado destes fármacos, incluindo sua administração para tratar enfermidades não bacterianas, como viroses, aliado à utilização de doses subclínicas, resultou na seleção e disseminação de cepas resistentes em todo o mundo. Essas cepas resistentes, são capazes de resistir aos efeitos de agentes antimicrobianos em doses que antes eram consideradas eficazes (Kumar *et al.*, 2018).

Além do uso excessivo e irregular, diversos outros fatores contribuem para o surgimento e disseminação de cepas resistentes. Entre eles, destaca-se a liberação de resíduos de antibióticos no ambiente, provenientes tanto de estabelecimentos hospitalares quanto de uso doméstico, favorecendo a seleção de genes de resistência em microrganismos ambientais (Chandja *et al.*, 2024). Soma-se a isso a utilização de antibióticos com eficácia questionável para determinadas infecções, prática frequentemente associada à automedicação (Harris *et al.*, 2012). Mais recentemente, desde a década de 50, observa-se o emprego de antimicrobianos na agropecuária não apenas para o tratamento de enfermidades, mas também de forma profilática e como promotores de crescimento, ampliando o risco de resistência bacteriana. Tal prática é particularmente preocupante, uma vez que se estima que, anualmente, sejam utilizados cerca de 8 milhões de quilogramas de antibióticos na agropecuária, correspondendo a aproximadamente 70% do consumo mundial desses fármacos (Matheou *et al.*, 2025; Brown *et al.*, 2017).

Com isso, o surgimento de novas cepas portadoras de genes de resistência é inevitável. E isso é tão preocupante, que a Organização Mundial da Saúde lançou em 2017 uma lista de patógenos prioritários que representam as maiores ameaças à saúde pública devido à resistência antimicrobiana (RAM). A preocupação é tão constante que 7 anos depois, em 2024 a lista foi atualizada, identificando 24 combinações patógeno-antibiótico em três categorias crítica, alta e média prioridade (Shrivastava *et al.*, 2018; WHO, 2017; WHO, 2024). Tais patógenos são categorizados com base na patogenia da doença, resistência antimicrobiana, transmissibilidade e opções de tratamento disponíveis no mercado. Dentre os patógenos estão *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrolídeos, dentre outros (Tacconelli *et al.*, 2018; Rice, 2010).

Como alternativa, a busca por novos compostos com atividades antibióticas tem sido intensificada globalmente, abrangendo diversos alvos, entre eles plantas medicinais, microrganismos ambientais, produtos naturais de origem marinha, metabólitos secundários de fungos e bactérias, além de compostos sintéticos desenvolvidos por métodos computacionais. O Brasil, por sua vez, tem se destacado no cenário mundial com o desenvolvimento de abordagens ômicas que proporcionam uma visão mais abrangente do perfil químico de espécies vegetais nativas, com foco as medicinais, permitindo estudos integrados e concomitantes de diversas amostras (Silva *et al.*, 2022).

Plantas Medicinais

O tratamento de enfermidades por meio de espécies vegetais é uma prática milenar presente em diversas culturas ao redor do mundo, cujo conhecimento tem sido transmitido tradicionalmente dentro das comunidades humanas. Por definição, essas espécies são caracterizadas por conterem substâncias bioativas com propriedades terapêuticas, capazes de prevenir, aliviar ou tratar doenças e condições de saúde. Atualmente, as plantas medicinais são amplamente utilizadas como recurso na medicina alternativa por uma significativa parcela da população global, motivada por diversos fatores, entre os quais destaca-se a maior facilidade de acesso em comparação aos medicamentos alopáticos (Carneiro *et al.*, 2014).

No Brasil, a utilização de plantas medicinais como fitoterápicos é regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Segundo as normas estabelecidas, esses produtos devem seguir os mesmos padrões exigidos para medicamentos tradicionais, garantindo qualidade, segurança e eficácia. Para isso, é necessário comprovar seu uso por meio de pesquisas etnofarmacológicas, além de apresentar documentação técnico-científica que inclua estudos pré-clínicos e clínicos, tanto farmacológicos quanto toxicológicos. Essa regulamentação assegura que os fitoterápicos disponíveis no mercado tenham seus efeitos terapêuticos comprovados e sejam seguros para o consumo da população (BRASIL, 2009).

Na seleção de espécies vegetais com potencial fitoterápico, podem ser considerados três critérios principais: seleção aleatória, desde que haja disponibilidade de exemplares da planta no local. Escolha baseada em uma classe química específica presente em determinado gênero ou família botânica. Seleção fundamentada em conhecimentos populares e evidências terapêuticas relatadas pela comunidade. Esses métodos permitem direcionar a pesquisa de forma sistemática, combinando abordagens empíricas e científicas para identificar plantas com propriedades medicinais promissoras, a exemplo de propriedades antimicrobianas (MACIEL *et al.*, 2002)

Plantas Medicinais da Chapada do Araripe

É notável que a diversidade de espécies vegetais pode ser encontrada nos mais diversos domínios fitogeográficos do Brasil, dentre eles a Caatinga, um tipo de Floresta Tropical Sazonalmente Seca (FTTS). Nesta, há a presença de diversas espécies vegetais com potencial antimicrobiano, dentre elas *Croton heliotropiifolius* Kunth. (Euphorbiaceae), *Eugenia brejoensis* L. (Myrtaceae), *Eugenia pohliana* DC (Myrtaceae), *Myrciaria pilosa* Sobral & Couto (Myrtaceae) (Souza *et al.*, 2024). Esse ecossistema apresenta formações geológicas distintas que originam enclaves com características fisionômicas únicas, a exemplo da Chapada do Araripe (Figura 01), a qual está localizada entre os estados do Ceará, Piauí e Pernambuco. Em tal região, há uma grande diversidade biológica, a exemplo da flora (Batista *et al.*, 2018).



Figura 01. Chapada do Araripe, Crato – CE. Fonte: (Almeida-Bezerra, 2021).

A preservação dessa flora é garantida por duas importantes unidades de conservação: a Floresta Nacional do Araripe-Apodi (Flona Araripe-Apodi) e a Área de Proteção Ambiental da Chapada do Araripe (APA-Araripe), cuja gestão é compartilhada entre instituições públicas e organizações privadas. A vegetação local apresenta uma rica variedade de fitofisionomias, abrangendo desde Matas Úmidas e Secas até formações de Caatinga, Cerrado e Cerradão, evidenciando seu significativo valor para a biodiversidade (Almeida-Bezerra *et al.*, 2022, Moro *et al.*, 2015).

É destacado que na região, há um total de 92 espécies com potencial medicinal distribuído em 81 gêneros e 44 famílias botânicas. Dentre as mais representativas estão Fabaceae, Asteraceae, Malvaceae e Rubiaceae. Sendo então as espécies mais versáteis medicinalmente são *Anacardium occidentale* (caju), *Astronium urundeuva* (aroeira), *Copaifera langsdorffii* (pau d'óleo), *Hancornia speciosa* (mangaba), *Himatanthus drasticus* (janaguba), *Hymenaea stigonocarpa* (jatobá-do-cerrado), *Lafoensia pacari* (romã braba), *Libidibia ferrea* (pau ferro), *Scoparia dulcis* (vassourinha) e *Ximenia americana* (ameixa). Dentre os sistemas corporais, estas espécies são utilizadas para o tratamento de Doenças infecciosas e parasitárias (DIPs), onde engloba enfermidades causadas por bactérias, vírus, fungos, parasitas e outros agentes patogênicos. A exemplo de infecções virais (HIV, dengue, COVID-19), infecções bacterianas (tuberculose, pneumonia, infecções urinárias), doenças parasitárias (malária, doença de Chagas, leishmaniose) e infecções fúngicas (candidíase, aspergilose) (Cruz *et al.*, 2021).

Além disso, tais espécies são utilizadas para outros sistemas corporais que podem ter relação indireta com infecções a exemplo de Doenças do Aparelho Respiratório (Pneumonia, tuberculose, bronquites infecciosas), Doenças do Aparelho Geniturinário (Infecções urinárias, ISTs (como gonorreia e sífilis)), Doenças da Pele e Tecidos Subcutâneos (Infecções cutâneas (celulite, abscessos, erisipela)), Doenças do Aparelho digestivo (Gastroenterites infecciosas (como por *Salmonella* ou norovírus)), Doenças dos ouvidos e processos mastoides (Otites bacterianas ou virais) (Cruz et al., 2021).

Além dessas espécies, outras merecem destaque para o seu potencial antimicrobiano, a exemplo de *Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae), uma árvore frutífera medicinal amplamente conhecida na região como “pequi”. Foi demonstrado que o óleo fixo dos seus frutos, ricos em ácido oleico e ácido palmítico, apresenta atividade anti-*Candida*, bem como é capaz de inibir a transição leveduriforme para forma filamentosa desse fungo (Almeida-Bezerra et al., 2024). A sua investigação, parte da premissa que o óleo da espécie é utilizada na farmacopeia popular para o tratamento de infecções do aparelho geniturinário, como candidíase vulvovaginal em mulheres, ocasionada por leveduras do gênero *Candida* (Magalhães et al., 2019).

Atividades Antimicrobianas

Há alguns métodos para avaliar o potencial antimicrobiano de um produto, para isso, podem ser empregadas técnicas de estudo *in silico*, *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* (Tabela 01). Neste trabalho iremos focar nos ensaios *in vitro*.

Atividade	Definição	Exemplo	Referência
<i>in silico</i>	Refere-se a experimentos realizados por meio de simulações computacionais, como modelagens moleculares e análises bioinformáticas.	Análises computacionais de avaliação de interação entre compostos bioativos e proteínas-alvo de bactérias multirresistentes	Vakayil et al., (2021)
<i>in vitro</i>	São estudos realizados fora do organismo, em ambientes controlados, como tubos de ensaio ou placas de Petri, usando células, microrganismos ou biomoléculas.	Avaliação de atividade anti- <i>Candida</i> por técnica de microdiluição seriada	Silva et al., (2024)
<i>in vivo</i>	Envolve experimentos realizados dentro de um organismo vivo, como testes em animais ou humanos, para observar efeitos biológicos em um sistema completo.	Uso de Danio rerio (zebrafish) como modelo experimental em infecção local por bactérias MDR (<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i>)	Batista et al., (2023)

ex vivo	Refere-se ao uso de tecidos ou órgãos retirados de um organismo, mas mantidos em condições que preservem sua viabilidade para estudo fora do corpo.	Avaliação de formação de biofilmes bacterianos em feridas e testar a eficácia de curativos antibacterianos	Lorenz et al. (2023)
---------	---	--	----------------------

Tabela 01. Tipos de atividades experimentais, suas definições, exemplos e referências.

A avaliação da atividade antibacteriana de plantas medicinais é uma etapa fundamental no desenvolvimento de novos fármacos fitoterápicos. E para garantir resultados confiáveis e clinicamente relevantes, a escolha do método adequado deve considerar alguns critérios. Dentre eles estão a praticidade, onde o método deve ser de fácil execução entre os operantes, com protocolos objetivos e mínima necessidade de equipamentos especializados; flexibilidade, onde deve permitir que o método seja aplicável para diferentes tipos de amostras (extratos naturais, óleos essenciais, resinas, látex, óleos fixos) e patógenos; automação, visando aumentar a eficiência e redução de erros humanos, podendo ser automatizados ou semi-automatizados (microdiluição em placas); custo operacional; reprodutibilidade, o método deve gerar resultados consistentes em diferentes laboratórios e condições, assegurando validade científica; e por fim, precisão, onde o método necessita ter uma precisão (Gonzalez-Pastor et al., 2023).

Na triagem preliminar para determinação da atividade antibacteriana de compostos sejam de origem natural ou sintética, são adotados os critérios estabelecidos pelo *Committee for Clinical Laboratory Standards* (CLSI). Onde são utilizadas cepas-padrões de referência. Para a avaliação frente a bactérias Gram-positivas, são normalmente empregadas *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213). No caso das bactérias Gram-negativas, são utilizadas *Escherichia coli* (ATCC 27853) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25922). A seleção dessas cepas se baseia em sua ampla aplicação como modelos na avaliação *in vitro* de substâncias com potencial efeito antimicrobiano, permitindo comparabilidade e reprodutibilidade dos resultados obtidos (CLSI, 2025).

Vale ressaltar que nenhum método único, aplicado de forma isolada, é capaz de contemplar de maneira abrangente todas as demandas inerentes à avaliação de compostos naturais. A complexidade química e a diversidade estrutural dessas substâncias exigem, por algumas vezes, a adoção de abordagens combinadas, que integre diferentes metodologias. Essa integração deve ser cuidadosamente planejada, levando em consideração as características físico-químicas, a estabilidade e a solubilidade de cada amostra (Gonzalez-Pastor et al., 2023).

Dentre os métodos para avaliação da atividade antibacteriana estão: Método de disco-difusão, método de diluição em ágar, método de diluição em caldo, Cromatografia-Bioautografia em Camada Fina, dentre outros.

O método de disco-difusão (Figura 02) constitui um ensaio quanti-qualitativo de baixo custo e fácil execução, amplamente recomendado para a triagem de um grande número de amostras. Nesse procedimento, o composto em avaliação é impregnado em um disco de papel-filtro estéril e disposto sobre uma placa de Petri contendo meio sólido previamente inoculado com o microrganismo de interesse. Após o período de incubação e crescimento bacteriano, verifica-se a formação, ou não, de um halo de inibição ao redor do disco. A concentração do composto testado apresenta relação direta com o diâmetro do halo formado, possibilitando inferências sobre seu potencial antimicrobiano. A interpretação dos resultados é realizada por comparação com um controle positivo (antibiótico de referência), assegurando a confiabilidade da análise. No contexto de estudos com plantas medicinais, esse método apresenta limitações, especialmente quando se tratam de produtos de origem vegetal com baixa solubilidade, como óleos essenciais, extratos apolares e óleos fixos, o que pode comprometer a difusão adequada no meio de cultura (CLSI, 2024).

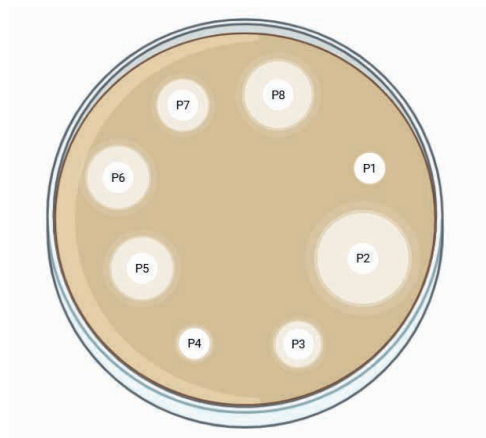


Figura 02. Representação do método de disco-difusão para avaliação da atividade antimicrobiana de produtos naturais.

O método de diluição em ágar consiste na incorporação do produto natural a ser avaliado em diferentes concentrações diretamente no meio sólido (a exemplo do ágar Mueller Hinton), distribuído em uma série de placas de ágar. Após a solidificação, essas placas são inoculadas com uma quantidade padronizada do microrganismo de interesse clínico e incubadas sob condições específicas. A partir do crescimento

observado, realiza-se a contagem das unidades formadoras de colônia (UFC), permitindo determinar a concentração mínima capaz de inibir o desenvolvimento microbiano. Apesar de sua precisão e aplicabilidade para compostos solúveis, esse método apresenta limitações quando utilizado para produtos naturais lipofílicos, como óleos essenciais e óleos fixos, devido à dificuldade em obter emulsões estáveis com o ágar, o que pode comprometer a distribuição homogênea e, consequentemente, a reprodutibilidade dos resultados (Massoud *et al.*, 2020).

O método de diluição em caldo é considerado uma técnica mais precisa para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM), especialmente útil para superar os desafios associados à diluição de compostos hidrofóbicos, que apresentam baixa solubilidade em ágar. Nesse método, os antimicrobianos são diluídos em meio líquido, permitindo uma distribuição homogênea do composto testado, podendo ser feito por meio de placas de microtitulação (Figura 03). Além disso, é possível utilizar indicadores de viabilidade celular, como a resazurina ou o MTT, que facilitam a leitura dos resultados ao evidenciar a atividade metabólica bacteriana. A Tabela 02 apresenta a relação de algumas espécies vegetais da Chapada do Araripe que foram avaliadas por esse método neste ano.

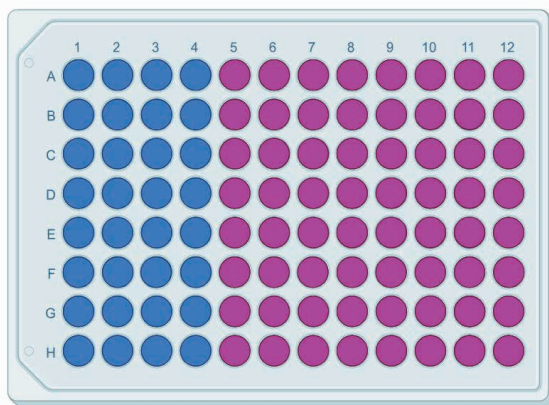


Figura 03. Placa de microtitulação de 96 poços, amplamente utilizada para determinar a Concentração Inibitória Mínima (MIC) de agentes antibacterianos, seguindo diretrizes do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Espécie	Nome popular	Produto	Bactéria	Referência
<i>Casearia javitensis</i> Kunth	Capança	Extrato Etanólico das folhas	<i>Staphylococcus aureus</i>	Silva et al., (2025)
			<i>Escherichia coli</i>	
<i>Attalea speciosa</i> Mart.	Babaçu	Óleo fixo das sementes	<i>Staphylococcus aureus</i>	Moreira et al. (2025)
			<i>Escherichia coli</i>	
<i>Syagrus cearensis</i> Noblick	Catolé		<i>Staphylococcus aureus</i>	
			<i>Escherichia coli</i>	
<i>Acrocomia aculeata</i> (Jacq.) Lodd. ex R.Keith	Macaúba		<i>Staphylococcus aureus</i>	
			<i>Escherichia coli</i>	
<i>Erythroxylum rosuliferum</i> O.E. Schulz	Bandeirinha	Extrato Etanólico das folhas	<i>Staphylococcus aureus</i>	Silva et al., (2025)
			<i>Escherichia coli</i>	
<i>Tocoyena formosa</i> (Cham. & Schltdl.) K.Schum.	Jenipapo	Extratos das folhas	<i>Staphylococcus aureus</i>	Rodrigues et al., (2025)
			<i>Escherichia coli</i>	

Tabela 02. Plantas medicinais da Chapada do Araripe avaliadas quanto à atividade antibacteriana por meio do método de diluição em caldo. Entretanto, este método não é adequado para o cultivo de bactérias anaeróbias estritas ou microaerófilas, que são sensíveis à presença de oxigênio.

A CCD-Bioautografia combina cromatografia em camada delgada com ensaio biológico para identificar compostos antimicrobianos. Primeiro, a amostra é separada por CCD, gerando um cromatograma. Em seguida, o papel CCD é colocado sobre ágar inoculado com o microrganismo-alvo, permitindo a difusão dos compostos. Após incubação, zonas de inibição no ágar revelam os compostos ativos, correspondendo às manchas no cromatograma. Esta técnica permite detecção rápida e seletiva de bioativos sem isolamento prévio, sendo valiosa para triagem de extratos naturais e desenvolvimento de novos antimicrobianos. Sua versatilidade a torna essencial em pesquisas farmacológicas e microbiológicas (Choma; Grzelak, 2011).

O teste time-kill é um método fundamental para avaliar a atividade antimicrobiana de forma dinâmica, onde culturas bacterianas são amostradas em intervalos específicos (0, 4, 8, 10-12 e 24 horas de incubação) para quantificação das unidades formadoras de colônias (UFC/mL) por plaqueamento em ágar, permitindo monitorar a redução da população microbiana ao longo do tempo em relação à Concentração

Inibitória Mínima (MIC) previamente determinada. Esta técnica possibilita distinguir entre efeitos bactericidas e bacteriostáticos, fornecendo dados cinéticos essenciais para estudos de farmacodinâmica, desenvolvimento de novos antimicrobianos e avaliação de resistência bacteriana, além de auxiliar no planejamento de regimes posológicos e combinações terapêuticas mais eficazes. Contudo, é necessário um trabalho intensivo por parte da equipe de pesquisadores (Li *et al.*, 2013). Além desses ensaios, há outros que podem ser empregados na rotina de um laboratório de microbiologia aplicada, a exemplo de atividades antibiofilmes, atividades combinadas, checkboard, mecanismos de ação,

Vale ressaltar que esses métodos apresentados, podem ser empregados para a avaliação da atividade antifúngica de produtos naturais, observando sempre as particularidades de cada teste.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estima-se que, até 2050, a resistência aos antimicrobianos poderá resultar em aproximadamente 10 milhões de mortes anuais, decorrentes de infecções atualmente tratáveis, conduzindo a humanidade a um cenário semelhante ao da era pré-antibiótica. Nesse contexto, as plantas medicinais despontam como uma alternativa promissora no enfrentamento dessas infecções, seja por meio de ação direta ou em associação com fármacos convencionais, atuando de forma adjuvante para potencializar sua eficácia. A Chapada do Araripe, por sua vez, destaca-se por abrigar um expressivo número de espécies medicinais, tradicionalmente empregadas no tratamento de infecções ao longo de sucessivas gerações.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA-BEZERRA, J. W. *et al.* *Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae): botany, ethnomedicinal uses, biological activities, phytochemistry, extractivism and conservation needs. **Plants**, v. 11, n. 13, p. 1685, 2022.

ALMEIDA-BEZERRA, J. W. *et al.* Exploring the Fluconazole-Resistance Modifying Activity and Potential Mechanism of Action of Fixed Oil from *Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae) against *Candida* Species. **Chemistry & Biodiversity**, v. 21, n. 3, p. e202301960, 2024.

BATISTA, F. L. A. *et al.* Comparative antimicrobial potential of *Ocimum basilicum* essential oil, estragole and estragole/ β -cyclodextrin complex in an infection model on adult zebrafish. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v. 6, p. 100385, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Assistências Farmacêuticas e Insumos Estratégicos. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 136 p. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios).

BROWN, K. *et al.* Antimicrobial growth promoter use in livestock: a requirement to understand their modes of action to develop effective alternatives. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 49, n. 1, p. 12-24, 2017.

CARNEIRO, F. M. *et al.* Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais**, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.

CHANDJA, W. B. E. *et al.* Emergence of antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater: A potential route of spread to African streams and rivers, a review. **Water**, v. 16, n. 22, p. 3179, 2024.

CHOMA, I. M.; GRZELAK, E. M. Bioautography detection in thin-layer chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 19, p. 2684-2691, 2011.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 14th ed. Wayne, PA: CLSI, 2024. (CLSI standard M02).

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 35th ed. Wayne, PA: CLSI, 2025. (CLSI supplement M100).

CRUZ, R. P. *et al.* Ethnopharmacology of the angiosperms of Chapada of Araripe located in Northeast of Brazil. **Journal of Environmental Analysis and Progress**, v. 6, n. 4, p. 326-351, 2021.

DA COSTA SILVA, J. T. *et al.* Phytochemical profile and modifying potential of *Erythroxylum rosuliferum* O.E. Schulz (Erythroxylaceae) extract on antibiotic activity. **SVOA Microbiology**, v. 6, p. 77-84, 2025.

GONZALEZ-PASTOR, R. *et al.* Current landscape of methods to evaluate antimicrobial activity of natural extracts. **Molecules**, v. 28, n. 3, p. 1068, 2023.

HARRIS, S. J.; CORMICAN, M.; CUMMINS, E. Antimicrobial residues and antimicrobial-resistant bacteria: impact on the microbial environment and risk to human health—a review. **Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal**, v. 18, n. 4, p. 767-809, 2012.

KUMAR, M.; CURTIS, A.; HOSKINS, C. Application of nanoparticle technologies in the combat against antimicrobial resistance. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 1, p. 11, 2018.

LETEK, M. Alexander Fleming, the discoverer of the antibiotic effects of penicillin. **Frontiers for Young Minds**, v. 7, n. 7, 2020.

LI, F. *et al.* Time-kill behaviour against eight bacterial species and cytotoxicity of antibacterial monomers. **Journal of Dentistry**, v. 41, n. 10, p. 881-891, 2013.

LORENZ, K. *et al.* Development of in vitro and ex vivo biofilm models for the assessment of antibacterial fibrous electrospun wound dressings. **Molecular Pharmaceutics**, v. 20, n. 2, p. 1230-1246, 2023.

MACIEL, M. A. M. *et al.* Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v. 25, n. 3, 2002.

MAGALHÃES, K. N. *et al.* Medicinal plants of the Caatinga, northeastern Brazil: Ethnopharmacopeia (1980–1990) of the late professor Francisco José de Abreu Matos. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 237, p. 314-353, 2019.

MASSOUD, R. *et al.* Screening methods for assessment of antibacterial activity in nature. In: **4th International Conference on Applied Researches in Science and Engineering**, December, p. 0–11, 2020.

MATHEOU, A. *et al.* Antibiotic use in livestock farming: a driver of multidrug resistance? **Microorganisms**, v. 13, n. 4, p. 779, 2025.

MOREIRA, F. C. *et al.* Fixed oils of medicinal palms of Arecaceae from Chapada do Araripe: chemical composition and antibacterial potential. **SVOA Microbiology**, v. 6, p. 1-8, 2025.

MORO, M. F. *et al.* Vegetação, unidades fitoecológicas e diversidade paisagística do estado do Ceará. **Rodriguésia**, v. 66, p. 717-743, 2015.

RICE, L. B. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 31, n. S1, p. S7-S10, 2010.

RODRIGUES, F. C. *et al.* Chemical composition, antimicrobial, and drug-potentiating activities of extracts from *Tocoyena formosa* (Cham. & Schltdl.) K.Schum. (Rubiaceae). **Chemistry & Biodiversity**, v. 2025, p. e01208, 2025.

SHRIVASTAVA, S. R.; SHRIVASTAVA, P. S.; RAMASAMY, J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. **Journal of Medical Society**, v. 32, n. 1, p. 76-77, 2018.

SILVA, D. H. S. *et al.* Bioprospecting as a strategy for conservation and sustainable use of the Brazilian flora. **Biota Neotropica**, v. 22, p. e20221356, 2022.

SILVA, V. B. *et al.* Chemical composition, antifungal, and anti-virulence action of the stem bark of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) against *Candida* spp. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 321, p. 117506, 2024.

SILVA, J. T. C. *et al.* Antibiotic potentiating activity of *Casearia javitensis* Kunth (Salicaceae). **SVOA Microbiology**, v. 6, p. 1-8, 2025.

SOUZA, Z. N.; CÓRDULA, C. R.; CAVALCANTI, I. M. The potential usage of Caatinga natural products against multi-drug-resistant bacteria. **Fitoterapia**, v. 172, p. 105752, 2024.

TACCONELLI, E. *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 318-327, 2018.

VAKAYIL, R. *et al.* In vitro and in silico studies on antibacterial potentials of phytochemical extracts. **Materials Today: Proceedings**, v. 47, p. 453-460, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Genebra: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Updated priority list of antibiotic-resistant bacteria. Genebra: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.

Ciências Médicas e Saúde

AVANÇOS DO DIAGNÓSTICO
À PRÁTICA CLÍNICA

2

Atena
Editora
Ano 2025

Ciências Médicas e Saúde

AVANÇOS DO DIAGNÓSTICO
À PRÁTICA CLÍNICA

2

Atena
Editora
Ano 2025