ISSN online 2764-9350
ISSN impresso 2764-9342

BioSCIENCE

v. 83 s. 2 / suplemento / 2025

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR - suplemento 2)

Faculdade Evangélica Mackenzie Paraná

latindex catálogo 2.0
LILACS Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Google Scholar
ROAD
Crossref
Cariniana Rede Brasileira de Serviços de Preservação Digital

BioSCIENCE

Orgão oficial da Associação Médica do Paraná
Fundada em 1937, pelo Prof. Milton Macedo Munhoz
BioSCIENCE é a continuação do título Revista Médica do Paraná, fundada em 1933. É publicada em fluxo contínuo e é de responsabilidade da Associação Médica do Paraná

CONSELHO EDITORIAL

Editor-Chefe

Osvaldo Malafaia
Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitba, PR, Brasil.

Editores-Associados Brasileiros

Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas, Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil.

Fernando Issamu Tabushi, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Gustavo Rassier Isolan, Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, RS, Brasil.

Jurandir Marcondes Ribas Filho, Academia de Medicina de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Luiz Fernando Kubrusly, Instituto do Coração de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho, Associação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil.

Nelson Adami Andreollo, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Rafaela Fernandes Gonçalves, Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, RS, Brasil.

Ronaldo Mafia Cuenca, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Thelma Larocca Skare, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná , Curitiba, PR, Brasil.

Editores Associados Estrangeiros

Ana Maria Waaga-Gasser, Brigham and Women´s Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States of America.

Attila Csendes, University of Chile, Santiago, Chile.

Italo Braghetto, University of Chile, Santiago, Chile.

Mariano Palermo, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Martin Gasser, University of Wüzburg, Würzburg, Germany.

Rafael Dib Possiedi, Emergency, Milan, Italy.

Conselho Editorial Brasileiro

Álvaro Antônio Bandeira Ferraz, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Antonio Carlos Ligocki Campos, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, São Paulo, SP, Brasil.

Cleber Dario Pinto Kruel, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Delta Madureira Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Edna Frasson de Souza Montero, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Elinton Adami Chaim, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Ivan Cecconello, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Jorge Alberto Langbeck Ohana, Universidade do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil; Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Jose Eduardo Ferreira Manso, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

José Fernando Macedo, Associação Médica Brasileira, AMB, São Paulo, SP, Brasil.

Luciana Rodrigues Silva, Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas, Salvador, BA, Brasil.

Marco Aurélio Santo, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

Maria Rita de Souza Mesquita, Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Tocoginecologia, São Paulo, PR, Brasil.

Olimpia Alves Teixeira Lima, Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Cirurgia Geral, Brasília, DF, Brasil.

Orlando Jorge Martins Torres, Universidade Federal do Maranhão, São Luiz, MA, Brasil.

Ramiro Colleoni Neto, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Rafaela Fernandes Gonçalves, Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, RS, Brasil.

Richard Ricachenevsky Gurski, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Rubens Antonio Aissar Sallum, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Thelma Larocca Skare, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

ENDEREÇO
Associação Médica do Paraná
Rua Cândido Xavier, 575 - Água verde 80240-280 Curitiba/PR - Brasil
Fone: (41) 3024-1415
E-mail: bioscience@bioscience.org.br

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR - suplemento 2)

É com entusiasmo que apresentamos o Suplemento 2 da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, publicação que traduz o vigor, a amplitude e o compromisso de nossa comunidade acadêmica com a produção científica, o ensino refinado e a intervenção social. Esta edição reúne, em um único espaço editorial, contribuições que se estendem aos diversos níveis de ensino – graduação, pós-graduação, pós-graduação *stricto sensu* (mestrado e doutorado), especializações, residências médicas – e também se distribuem por diferentes áreas de atuação, com especial ênfase nas ciências da saúde e suas interfaces.

Os artigos e relatórios aqui apresentados têm origem na experiência, revisões e outros trabalhos desenvolvidos nos diferentes níveis de formação da instituição. A proposta editorial é clara: gerar um ambiente institucional que favoreça a visibilidade da produção intelectual da FEMPAR, estimule a circulação do conhecimento e favoreça a profícua troca de experiências. A natureza multidisciplinar desta coleção reflete a convicção de que os desafios contemporâneos em saúde, educação e comunidade exigem perspectivas integradas, colaborativas e interprofissionais.

Mais do que uma mera compilação de textos, este suplemento representa compromisso institucional com a excelência acadêmica, a inovação metodológica e a relevância social. Ao expor ideias, resultados e reflexões, possibilitamos que nossa produção alcance amplos interlocutores — acadêmicos, profissionais, gestores e sociedade civil — estimulando debates que transcendem os muros da instituição. A disseminação do conhecimento, entendida como ação transformadora, encontra aqui seu palco: a FEMPAR reafirma seu papel como agente ativo na formação de profissionais críticos, éticos e comprometidos com a saúde e o bem-estar coletivos.

Por fim, gostaríamos de agradecer aos autores, assessores, comissões avaliadoras e equipe editorial que, com rigor e dedicação, contribuíram para a realização deste trabalho. Convidamos nossos leitores a explorar cada contribuição, a se engajar nos diálogos que aqui são desencadeados e a reconhecer, nesta edição, a reflexão de uma instituição que aposta na construção do conhecimento como vetor de mudança.

Boa leitura!

Prof. Dra. Carmen Australia Paredes Ribas
Diretor Geral da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná – FEMPAR, Curitiba, PR, Brasil

SUMÁRIO

Artigo Original | Original Article

Concordância da extensão glandular entre citologia e histopatologia na análise das lesões de alto grau da cérvice uterina
Concordance of glandular extension between cytology and histopathology in the analysis of high-grade lesions of the uterine cervix
Bruno Granja Marcos, Gabriela Helena Mota Gonçalves, Samya Hamad Mehanna, Luiz Martins Collaço, Julia Wansaucheki 00003

Perfil clínico e epidemiológico de idosos avaliados em hospital terciário após quedas do mesmo nível
Clinical and epidemiological profile of elderly patients evaluated at a tertiary hospital after same-level falls
Felippe Bohnen de Jesus, Gabriel De Cecco Medeiros, Mariane Martins Balduino Piotto, Ariadna Lorrane Romualdo, Paulo Ricardo Bittencourt Guimarães, Victoria Zehgbi Cochenski Borba, Maria Augusta Karas Zella 00004

Análise crítica da ingestão de cálcio em gestantes com gravidez de alto risco
Critical analysis of the calcium intake in pregnant women with high-risk pregnancy
Mariana de Souza Bissoli , Nathalia Arndt Costa , Viviane Dombroski , Naiara Bozza Pegoraro , Arthur Rodrigues Caetano de Sousa , Jan Pawel Andrade Pachnicki 00008

Análise têmporo-espacial da mortalidade por Lupus Eritematoso Sistêmico no Brasil, entre 2011 e 2021
Temporal-spatial analysis of mortality from Lupus in Brazil, between 2011 and 2021
Thelma Larocca Skare, Vitor Hugo Mariano, Davi Canteri Mendelski, Fernanda Ritt de Souza, Isadora Candotti Sperotto, Leonardo Moreira Dias, Pedro Canteri Mendelski, Tailla Cristina de Oliveira 00011

Gastrostomias endoscópicas: quais podem ser suas complicações e possíveis correlações?
Endoscopic gastrostomies: what can be their complications and possible correlations?
Isabelle Terumi Tanioka Corrêa, Roberto Oliveira Basso, Leonardo Moreira Dias, Carlos Roberto Naufel Junior, Guilherme Andrade Coelho 00015

PSA e Gleason: chaves para compreender o estadiamento do câncer de próstata
PSA and Gleason: keys to understanding prostate cancer staging
João Arthur Motta dos Santos, Pedro Henrique Duarte Carvalho, Paulo Eduardo Dietrich Jaworski, Samya Hamad Mehanna 00020

Qualidade do preparo intestinal e detecção de adenomas: a dose fracionada faz diferença?
Quality of bowel preparation and adenoma detection: does fractionated dosing make a difference?
Fabricio Grenteski, Laura Mendes Lopes, André Montes Luz, Jurandir Marcondes Ribas Filho 00024

Avaliação da aplicabilidade dos critérios de tóquio para pacientes com indicação de colecistectomia
Evaluation of the applicability of the tokyo criteria for patients with indication for cholecystectomy
Guilherme Andrade Coelho, Bernardo Huçulak Melo, Maria Eduarda Barcik Lucas de Oliveira, Bruna Corchak da Silva 00025

Artigo de Revisão | Review Article

Efeitos das mudanças climáticas na saúde cardiovascular: um enfoque nos extremos de temperatura
Effects of climate change on cardiovascular health: a focus on temperature extremes
Evelyn Kloster Mazur, Homero Grein Neto, Sofia Sant' Anna Pofahl Bíscaro, Bruno Henrique Strapasson Moraes, Isabela Bonk Palma, Luiz Eduardo Latorre Guimarães, Amanda Carvalho Garcia 00001

Aconselhamento genético e autismo: novas perspectivas para diagnóstico e intervenção
Genetic counseling and autism: new perspectives for diagnosis and intervention
João Marcos Valentim dos Santos, Isabela Garrett Portugal, Marcela Sarú Campos, Mariana Müller Angulski, Bruno Henrique Moraes Strapasson, Tailla Cristina de Oliveira, Liya Regina Mikami 00002

O tecido adiposo bege é induzido pelo exercício físico?
Is beige adipose tissue induced by physical exercise?
Aglatha Maalli Santana, Alana Caroline Carvalho Chagas, Laura de Andrade Mazia, Rebeca Medeiros da Silva, Luana de Almeida Chagas da Silva, Irlena Monica Wisniewska de Moura 00005

Fisiopatologia da ansiedade relacionada ao uso de nicotina
Pathophysiology of anxiety related to nicotine use
Izabela Bereza Cray da Costa, Luana Mattos Vasconcellos, Mariana Latronico Baena, Pietra Delgado Piluski, Jaciele Defavari, Irlena Wisniewska de Moura 00006

Envelhecimento precoce pode estar relacionado com a Síndrome de Williams?
Can premature aging be related to Williams Syndrome?
Fernanda Ritt de Souza, Maria Eduarda Hammerschmidt, Gabriela van Erven, Julia Daniela de Sá, Evelyn Mazur, Liya Regina Mikami 00007

Polimorfismos da CYP2D6 na terapia medicamentosa no transtorno do espectro autista (TEA) em crianças e adolescentes
CYP2D6 polymorphisms in drug therapy in autism spectrum disorder (ASD) in children and adolescents
Fernanda Arissa Takii, Isadora Kertscher, Rafael Fortaleza de Souza, Naiara Bozza Pegoraro, Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot, Jaqueline Carvalho de Oliveira, Mariane Wehmuth Furlan Eulálio, Mauricio Marcondes Ribas, Liya Regina Mikami, ... 00009

Vitiligo: descobertas em sua patogênese e novas terapias
Vitiligo: discoveries in its pathogenesis and new therapies
Carolina Silva Poiani, Gisele Moss Troiano, Inácio Skraba Silva, Johann Costa Migliorini, Maria Clara Messias Gomes, Rafaela Precoma Erdmann, Irlena Monica Wisniewska de Moura 00010

Efeitos da suplementação de creatina na cicatrização pós-operatória: mecanismos e evidências
Effects of creatine supplementation on postoperative wound healing: mechanisms and evidence
Gabriel Mathias Vitoreti, Homero Grein Neto, Mariana Tiboni Nacamura, Luiz Eduardo Latorre Guimarães 00012

Avaliação do impacto clínico de oxímetros inteligentes em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Evaluation of the clinical impact of smart oximeters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
Gabriel Mathias Vitoreti, Homero Grein Neto, Mariana Tiboni Nacamura, Luiz Eduardo Latorre Guimarães 00013

Inteligência artificial na radiologia do SUS: panorama atual, barreiras e estratégias de integração
Artificial intelligence in SUS radiology: current landscape, barriers, and integration strategies
Luis Gustavo Machado Farias, Alan Cristian Cordeiro Siqueira, Fernanda Marcondes Ribas, Kammilly Fernanda Alves dos Santos 00014

Desvendando a inflamação vascular no diabete melito: evidências experimentais para guiar o cuidado clínico
Unraveling vascular inflammation in diabetes mellitus: experimental evidence to guide clinical care
Luciane Bittencourt Carias de Oliveira, Osvaldo Malafaia, Fernando Issamu Tabushi, Stephanie Rubianne Silva Carvalhal, Sérgio Ossamu Ioshii, Rodrigo Schuh, Laís Soares Rodrigues, Thomas Horlem, Nicolau Gregori Czeczko 00022

Análise de citocinas e CD68 na aorta: novos parâmetros para estudo da inflamação no diabete melito tipo 2
Analysis of cytokines and CD68 in the aorta: new parameters for studying inflammation in type 2 diabetes mellitus
Luciane Bittencourt Carias de Oliveira, Osvaldo Malafaia, Fernando Issamu Tabushi, Stephanie Rubianne Silva Carvalhal, Sérgio Ossamu Ioshii, Rodrigo Schuh, Laís Soares Rodrigues, Thomas Horlem, Nicolau Gregori Czeczko 00023

Relato de Caso | Case Report

Divertículo de Meckel obstrutivo atípico em paciente jovem
Atypical obstructive Meckel's diverticulum in a young patient
Ana Júlia Ribas Sigwalt, Cecília Schneider, Gabriella Micheten Dias, Isabelle Tomelin Rothenburg, Marjorie Secatto Batista, Marcos Fabiano Sigwalt 00016

Glossopharyngeal nerve schwannoma in an adolescent
Schwannoma de nervo glossofaríngeo em adolescente
José Fernando Polanski, Louise Ferreira Iunklaus, Arthur Ricardo Carminatti Ortinã, Erika Yumi Nakagawa, Carolina Rodrigues Laranjeira Vilar, Felipe Lopes de Moraes Pironatto, Marja Cristiane Reksidler 00017

Tratamento cirúrgico da síndrome de Gradenigo
Surgical treatment of Gradenigo's syndrome
José Fernando Polanski, Erika Yumi Nakagawa, Louise Ferreira Iunklaus, Arthur Ricardo Carminatti Ortinã, Carolina Rodrigues Laranjeira Vilar, Enzo Zanelato, Eduardo de Barros Sarolli, ... 00018

Siringoma condroide em meato acústico externo
Chondroid syringoma in the external auditory canal
José Fernando Polanski, Carolina Rodrigues Laranjeira Vilar, Louise Ferreira Iunklaus, Arthur Ricardo Carminatti Ortinã, Erika Yumi Nakagawa, Ana Carolina Machado Maciel, Gabriel Felipe Moreira de Souza 00019

Quando o corpo se volta contra si: um caso marcante de síndrome antissintetase com anti-Jo-1 positivo
When the body turns against itself: a significant case of antisynthase syndrome with positive anti-Jo-1
Rafaely Cristine dos Santos, Fernanda Nicoly Jobins Jarentchuk, Giovanna Jorge Sabino, Tailine Fontanella Galvani, Thelma Larocca Skare 00021

BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00001

Efeitos das mudanças climáticas na saúde cardiovascular: um enfoque nos extremos de temperatura

Effects of climate change on cardiovascular health: a focus on temperature extremes

Evelyn Kloster Mazur[1], Homero Grein Neto[1], Sofia Sant' Anna Pofahl Bíscaro[1], Bruno Henrique Strapasson Moraes[1], Isabela Bonk Palma[1], Luiz Eduardo Latorre Guimarães[1], Amanda Carvalho Garcia[1]

RESUMO

Introdução: A temperatura ambiental impacta a saúde cardiovascular por mecanismos biológicos multifacetados, causando desequilíbrios na homeostase térmica, o que prejudica o sistema cardiovascular. Os extremos de temperatura geram alterações vasculares, respostas do sistema nervoso autônomo, arritmias, inflamação e estresse oxidativo.

Objetivo: Analisar as principais publicações sobre a influência das mudanças climáticas nos eventos cardiovasculares.

Método: Busca nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Web of Science e Scielo. Foram utilizados os descritores: "cardiovascular diseases, climate change e body temperature regulation". Os critérios de inclusão compreenderam artigos de revisão publicados a partir de 2005, em português e inglês. Foram selecionados 24 artigos.

Resultado: O frio provoca vasoconstrição, taquicardia e aumento da pressão arterial, resultando em isquemia miocárdica, especialmente em pacientes com placas coronárias. Exposição a ele aumenta angiotensina-II, levando à vasoconstrição e hipertensão arterial. Esse mecanismo sobrecarrega o miocárdio e aumenta a demanda de oxigênio. O calor induz vasodilatação e sudorese, o que aumenta a demanda cardiovascular pela elevação da frequência cardíaca. A desidratação decorrente altera a hemoconcentração e o balanço eletrolítico, desencadeando eventos cardiovasculares agudos.

Conclusão: Frio e calor extremos geram estresse térmico, que induzem inflamação sistêmica, contribuindo para progressão de doenças cardiovasculares. A compreensão dos mecanismos biológicos que mediam os efeitos adversos do frio e do calor sobre o sistema cardiovascular é essencial para o desenvolvimento de estratégias de intervenção eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças cardiovasculares. Mudança climática. Regulação da temperatura corporal.

Mensagem central

As mudanças climáticas têm impactos significativos na saúde cardiovascular, especialmente durante extremos de temperatura, impactando especialmente populações vulneráveis, como idosos e pessoas com comorbidades. Esse estudo esclarece de que forma as ondas de calor e frio interferem no funcionamento adequado do sistema cardiovascular e quais são as consequências dessas alterações.

Perspectiva

Estudos sobre mudanças climáticas e doenças cardiovasculares indicam que a exposição a extremos de temperatura está correlacionada com um aumento significativo de eventos cardiovasculares como AVC, insuficiência cardíaca, arritmias e formação de trombos. Compreender essas mudanças é de suma necessidade para prever e mitigar possíveis efeitos adversos desencadeados

ABSTRACT

Introduction: Ambient temperature impacts cardiovascular health through multifaceted biological mechanisms, causing imbalances in thermal homeostasis, which impair the cardiovascular system. Temperature extremes lead to vascular changes, autonomic nervous system responses, arrhythmias, inflammation, and oxidative stress.

Objective: Analyze the existing scientific literature in order to synthesize the main information about the influence of climate change on cardiovascular events.

Method: Searches were conducted in the PubMed, ScienceDirect, Web of Science, and Scielo databases. The descriptors used were: "cardiovascular diseases, climate change, and body temperature regulation". The inclusion criteria comprised review articles published from 2005 onwards, in Portuguese and English. A total of 24 articles were selected.

Result: Cold causes vasoconstriction, tachycardia, and increased blood pressure, resulting in myocardial ischemia, especially in patients with coronary plaques. Cold exposure increases angiotensin-II, leading to vasoconstriction and hypertension. This mechanism overloads the myocardium and increases oxygen demand. Heat induces vasodilation and sweating, which increases cardiovascular demand due to elevated heart rate. Resulting dehydration alters hemoconcentration and electrolyte balance, triggering acute cardiovascular events.

Conclusion: Extreme cold and heat generate thermal stress, which induces systemic inflammation, contributing to the progression of cardiovascular diseases. Understanding the biological mechanisms that mediate the adverse effects of cold and heat on the cardiovascular system is essential for developing effective intervention strategies.

KEYWORDS: Cardiovascular diseases. Climate change. Body temperature regulation.

[1]*Evangelical Mackenzie Faculty of Parana, Curitiba, PR, Brazil.*

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: evelyn_klos@hotmail.com | Editor Associado: Jurandir Marcondes Ribas Filho

Como citar:
Mazur EK, Grein Neto H, Bíscaro SSP, Moraes BHS, Palma IB, Guimarães LEL, Garcia AC. Efeitos das mudanças climáticas na saúde cardiovascular: um enfoque nos extremos de temperatura.. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00001

CC BY

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte em todo mundo1 e tornaram-se grandes males deste século no Brasil e na maioria dos países desenvolvidos. Ademais, a doença coronariana é a maior causa de mortalidade no mundo, conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS)[1], sendo a segunda no Brasil (12,4%), seguida pelo acidente vascular cerebral (9,1%).[2] Além disso, no Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, o aparelho circulatório foi responsável por 31,46% dos óbitos, sendo a maior das causas superior à soma das 2 seguintes (neoplasias e causas externas).[3] Ainda, evidências apontam que para cada aumento de 1°C na temperatura ambiente, há aumento de 2,1% na mortalidade cardiovascular e de 0,5% na morbidade cardiovascular. Essas associações são especialmente preocupantes em regiões tropicais, onde os riscos são mais elevados.[4]

As doenças cardiovasculares costumam ser silenciosas, de evolução lenta, possuindo longo período assintomático, mas que podem ser identificadas, tratadas e controladas antes de qualquer complicação ou da eclosão de evento grave.[5]

A relação entre mudanças climáticas e a saúde cardiovascular é complexa e multifacetada, impactando o corpo humano de diversas maneiras, podendo ocorrer por inúmeros mecanismos biológicos.[6] Sabe-se que, normalmente, estão associados aos esforços termorregulatórios causados pela exposição ao frio e ao calor extremos e envolvem alterações vasculares, respostas do sistema nervoso autônomo, arritmias, inflamação e estresse oxidativo.[7]

O objetivo desta revisão foi analisar a produção científica existente sobre a influência das mudanças climáticas nos eventos cardiovasculares.

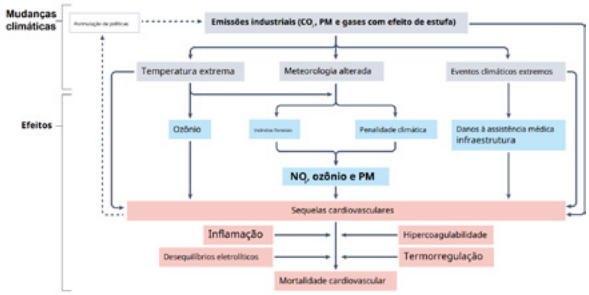
MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa realizada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Web of Science e Scielo. A busca utilizou as seguintes palavras-chave: "cardiovascular diseases, climate change, body temperature regulation". Os critérios de inclusão compreenderam artigos de revisão a partir do ano de 2005, publicados em português e inglês, disponíveis em texto completo. Foram excluídos os que fugiam da temática. Ao total, foram selecionados 24 artigos.

DISCUSSÃO

Os mecanismos pelos quais as mudanças climáticas afetam o sistema cardiovascular incluem o aumento do estresse oxidativo, inflamação e mudanças hemodinâmicas (Figura). A exposição a temperaturas extremas pode desregular a homeostase térmica, levando à desidratação e ao aumento da viscosidade do sangue, o que promove a formação de trombos.[8]

Os mecanismos fundamentais que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em condições de temperaturas extremas estão associados a diversos caminhos regulatórios. Isso inclui a reação simpática à temperatura, a ativação do sistema renina-angiotensina (RAS) em resposta ao frio, a desidratação causada tanto pelo frio quanto pelo calor, alterações provocadas por temperaturas extremas e a resposta inflamatória sistêmica resultante de insolação.[10]



Fonte: Romanello et al.[9]

FIGURA — O efeito das mudanças climáticas no desenvolvimento de doenças cardiovasculares

Em termos de impacto direto, a inflamação sistêmica causada por estresse térmico pode aumentar os níveis de diversos marcadores inflamatórios, contribuindo para a progressão da aterosclerose. Os marcadores mais comumente elevados incluem a proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e moléculas de adesão celular, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1). A proteína C-reativa (PCR) é um marcador de inflamação amplamente utilizado na prática clínica. Níveis elevados dela são associados ao maior risco de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e AVC. A IL-6 - citocina pró-inflamatória - também é frequentemente elevada em resposta à exposição a poluentes atmosféricos e ao estresse térmico, promovendo inflamação vascular e disfunção endotelial. O TNF-α é outra citocina chave na inflamação sistêmica, contribuindo para a apoptose de células endoteliais e a formação de placas ateroscleróticas. Além disso, as moléculas de adesão celular como ICAM-1 e VCAM-1 facilitam a aderência de leucócitos às paredes dos vasos sanguíneos, promovendo a inflamação e a progressão da aterosclerose.[11]

A exposição ao frio acarreta vasoconstrição, taquicardia e o aumento da pressão arterial. Esses efeitos podem levar a isquemia miocárdica, especialmente em pacientes portadores de placas coronárias, que podem engrossar e sofrer ruptura. Contribui para esse processo as alterações da hemoconcentração (concentração sanguínea de fatores de coagulação, plaquetas, colesterol, fibrinogênio e eritrócitos) devido à poliúria. Além disso, durante as estações mais frias, o nível de colesterol no sangue costuma estar mais alto. Esses mecanismos podem levar ao aumento da resistência vascular e da pressão arterial, espasmos coronários, a formação e ruptura de placas e até trombose, que podem causar eventos cardiovasculares.[12]

Outros mecanismos relacionados às ativações do sistema simpático e do sistema renina-angiostesina têm sido associados à elevação da pressão arterial e aos eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio. Investigações têm mostrado o aumento da ativação simpática e de níveis de angiotensina-II após a exposição

ao frio. Mecanismos relacionados ao crescimento da placa aterosclerótica, além do aumento da instabilidade e a possibilidade de ruptura da placa, durante o frio, têm sido apontados.[13]

O organismo, visando à geração de calor nos períodos mais frios, intensifica a atividade muscular, ocasionando assim sobrecarga no coração.[14] Além da vasoconstrição que as temperaturas do ar mais baixas ocasionam, existem ainda fatores fisiológicos que se alteram com temperaturas baixas. O segundo seria a maior ativação dos fatores formadores de coágulos, ocasionando maior ocorrência de doenças isquêmicas, tais como o infarto.

Estudos indicam que a exposição ao ar frio pode aumentar significativamente os níveis de angiotensina-II no plasma.[15,16] Em temperaturas baixas, a liberação de norepinefrina e a ativação do sistema renina-angiotensina podem causar vasoconstrição sistêmica e hipertensão arterial. Isso aumenta o trabalho do miocárdio e a demanda de oxigênio, elevando o risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares. Curiosamente, os níveis de epinefrina não parecem ser afetados por temperaturas mais baixas, sugerindo que o aumento da norepinefrina pode ser devido à liberação de terminações nervosas simpáticas, e não à secreção da medula adrenal.[17]

Já a exposição ao calor, acarreta vasodilatação e sudorese. Esses mecanismos visam diminuir o aumento da temperatura central, porém impondo demanda aguda ao sistema cardiovascular. Nessa cadeia de eventos o sangue se acumula na região cutânea, reduzindo o volume sanguíneo central, na região do tórax e do abdome. Devido a essa redução, o débito cardíaco é melhorado por meio do aumento da frequência cardíaca. Esta pode ser uma das razões pelas quais pacientes com insuficiência cardíaca respondem mal ao estresse térmico. O calor induz a sudorese e o aumento do volume de sangue nas regiões cutâneas, que causam desidratação, o aumento da viscosidade sanguínea, a hipotensão e aumentam a sobrecarga cardíaca, também estando relacionados aos problemas cardiovasculares. A exposição ao calor ainda acarreta alterações na hemoconcentração, relacionada à desidratação causada pela sudorese. Ainda em relação à hidratação, mudanças no balanço eletrolítico e ácido-base podem ser consideradas como gatilho para eventos cardiovasculares agudos.[18]

Além disso, a exposição ao calor extremo pode levar à desidratação e ao aumento da viscosidade sanguínea, promovendo a formação de trombos e, consequentemente, eventos cardiovasculares agudos. Por outro lado, as ondas de frio intenso também contribuem para a mortalidade cardiovascular, uma vez que podem provocar constrição dos vasos sanguíneos e aumento da pressão arterial, exacerbando o risco de infartos e derrames.[19] Portanto, a desidratação contribui para o risco cardiovascular não apenas através da depleção de volume, mas também através da hemoconcentração e do aumento da viscosidade do sangue.[10] A hipertermia pode causar anormalidades eletrolíticas, aumentando o risco de arritmias cardíacas.[20,21] A hipotermia, por outro lado, pode induzir bradicardia e desencadear arritmias potencialmente fatais. Alterações no eletrocardiograma são observadas em indivíduos com baixas temperaturas corporais.[22] O calor pode causar mudanças em proteínas sensíveis ao calor, ativando uma cascata inflamatória que contribui para a falência de múltiplos órgãos.[22,23] A insolação é situação grave relacionada ao calor que leva à disfunção de múltiplos órgãos e encefalopatia, afetando principalmente idosos, pacientes cronicamente doentes ou com doença cardiovascular.[22,24]

CONCLUSÃO

As variações de temperatura exercem impacto significativo sobre a saúde cardiovascular, especialmente entre populações vulneráveis, como idosos e pessoas com comorbidades preexistentes. Observados os mecanismos fisiopatológicos do frio e calor sobre o metabolismo definiu-se que frio extremo está associada ao aumento na incidência de infarto do miocárdio, arritmias e acidente vascular cerebral (AVC) e por outro lado, o calor extremo pode ocasionar distúrbios eletrolíticos e sobrecarga térmica, levando à maior incidência de insuficiência cardíaca, arritmias e também AVC. Nesse sentido é essencial compreender esses mecanismos biológicos para o desenvolvimento de estratégias de intervenção eficazes, sendo crucial a implementação de medidas preventivas, como o monitoramento da saúde cardiovascular durante ondas de calor e frio, especialmente em grupos de risco. Priorizando essas ações, será possível mitigar os efeitos adversos das mudanças climáticas na saúde cardiovascular da população.

Contribuição dos autores
Evelyn Kloster Mazur: Conceituação
Homero Grein Neto: Análise formal
Sofia Sant' Anna Pofahl Bíscaro: Investigação
Bruno Henrique Strapasson Moraes: Metodologia
Isabela Bonk Palma: Administração do projeto
Luiz Eduardo Latorre Guimarães: Redação (esboço original):
Todos os autores: Redação (revisão e edição)

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/.
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Mortalidade geral. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/.
3. Basu R. High ambient temperature and mortality: a review of epidemiologic studies from 2001 to 2008. Environ Health. 2009;8:40. https://doi.org/10.1186/1476-069x-8-40
4. Phung D, Thai PK, Guo Y, Morawska L, Rutherford S, Chu C. Ambient temperature and risk of cardiovascular hospitalization: an updated systematic review and meta-analysis. Sci Total Environ. 2016;572:391-400. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.01.154
5. Lessa I. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares. In: Filho NDA, Barreto ML, editores. Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos e aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
6. Baccini M, Kosatsky T, Analitis A, Anderson HR, D'Ovidio M, Menne B, et al. Impact of summer heat on urban population mortality in different age groups: a time series study in European cities. Environ Health. 2008;7:38.
7. Liu C, Yavar Z, Sun Q. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;309(11):H1793-812. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00199.2015
8. Schwartz J. Who is sensitive to extremes of temperature?: A case-only analysis. Epidemiology. 2005;16(1):67-72. https://doi.org/10.1097/01.ede.0000147114.25957.71

9. Khraishah H, Alahmad B, Ostergard-Jr RL, AlAshqar A, Albaghdadi M, Vellanki N, et al. Climate change and cardiovascular disease: implications for global health. Nat Rev Cardiol. 2022 ;19(12):798-812. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00720-x

10. De Vita A, Belmusto A, Di Perna F, Tremamunno S, De Matteis G, Franceschi F, et al. The impact of climate change and extreme weather conditions on cardiovascular health and acute cardiovascular diseases. J Clin Med. 2024;13:759. https://doi.org/10.3390/jcm13030759

11. Vanos JK, Baldwin JW, Jay O, Ebi KL. Simplicity lacks robustness when projecting heat-health outcomes in a changing climate. Nat Commun. 2020;11(1):6079. https://doi.org/10.1038/s41467-020-19994-1

12. Bhatnagar A. Environmental determinants of cardiovascular disease. Circ Res. 2017;121(2):162-80.

13. Giorgini P, et al. Climate changes and human health: a review of the effect of environmental stressors on cardiovascular diseases across epidemiology and biological mechanisms. Curr Pharm Des. 2017;23(22):3247-61.

14. Genaro V. Relações entre o tempo atmosférico e doenças cardiorespiratórias na cidade de Cordeirópolis-SP. Rio Claro (SP): Universidade Estadual Paulista; 2011.

15. Sun Z. Cardiovascular responses to cold exposure. Front Biosci (Elite Ed). 2010;2:495-503. https://doi.org/10.2741/e108

16. Zhang X, Zhang S, Wang C, Wang B, Guo P. Effects of moderate strength cold air exposure on blood pressure and biochemical indicators among cardiovascular and cerebrovascular patients. Int J Environ Res Public Health. 2014;11:2472-87. https://doi.org/10.3390/ijerph110302472

17. Luo B, Zhang S, Ma S, Zhou J, Wang B. Effects of cold air on cardiovascular disease risk factors in rat. Int J Environ Res Public Health. 2012;9:2312-25. https://doi.org/10.3390/ijerph9072312

18. Lin YK, Chang CK, Wang YC, Ho TJ. Acute and prolonged adverse effects of temperature on mortality from cardiovascular diseases. PLoS One. 2013;8(12):e82678.

19. Schwartz J. Who is sensitive to extremes of temperature?: A case-only analysis. Epidemiology. 2005;16(1):67-72. https://doi.org/10.1097/01.ede.0000147114.25957.71

20. Heidari L, Winquist A, Klein M, O'Lenick C, Grundstein A, Ebelt Sarnat S. Susceptibility to heat-related fluid and electrolyte imbalance emergency department visits in Atlanta, Georgia, USA. Int J Environ Res Public Health. 2016;13:982. https://doi.org/10.3390/ijerph13100982

21. Covino BG, D'Amato HE. Mechanism of ventricular fibrillation in hypothermia. Circ Res. 1962;10:148-55. https://doi.org/10.1161/01.res.10.2.148

22. Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. N Engl J Med. 2019;380:2449-59. https://doi.org/10.1056/nejmra1810762

23. Gaudio FG, Grissom CK. Cooling methods in heat stroke. J Emerg Med. 2016;50:607-16. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.09.014

24. Cheng J, Xu Z, Bambrick H, Prescott V, Wang N, Zhang Y, et al. Cardiorespiratory effects of heatwaves: a systematic review and meta-analysis of global epidemiological evidence. Environ Res. 2019;177:108610. https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108610

BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00002

Aconselhamento genético e autismo: novas perspectivas para diagnóstico e intervenção

Genetic counseling and autism: new perspectives for diagnosis and intervention

João Marcos Valentim dos Santos[1], Isabela Garrett Portugal[1], Marcela Sarú Campos[1], Mariana Müller Angulski[1], Bruno Henrique Moraes Strapasson[1], Tailla Cristina de Oliveira[1], Liya Regina Mikami[1]

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro do Autismo é neurodesenvolvimental de origem multifatorial, que compromete habilidades sociais, comportamentais e de comunicação desde a infância. Com prevalência global relativamente elevada, o aconselhamento genético é essencial para compreender os fatores genéticos envolvidos e estimar o risco de novos casos na família.

Objetivo: Analisar a relevância do aconselhamento genético no contexto do autismo, focando nos fatores genéticos e no risco de recorrência do transtorno.

Método: Foi realizada revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, SciELO, BVS, Lilacs e Google Scholar, em português, inglês e espanhol. A busca incluiu os descritores "autismo", "aconselhamento genético", "genética", e "risco de recorrência", resultando na seleção de 26 artigos relevantes.

Resultado: A maioria dos casos tem origem genética, o que torna o aconselhamento genético essencial para avaliar o risco de recorrência e os fatores genéticos e ambientais envolvidos. O risco de recorrência varia de acordo com o grau de parentesco, sendo mais elevado entre parentes próximos. A hereditariedade do transtorno é mais pronunciada em gêmeos monozigóticos, e também se observa risco aumentado entre irmãos e em famílias com outros casos desse transtorno ou Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. O Transtorno do Espectro do Autismo é mais prevalente em meninos, e o efeito materno no período pré-natal não mostra influência significativa.

Conclusão: O aconselhamento genético é crucial para esclarecer o transtorno, sendo importante tanto no setor público quanto privado, para informar as famílias sobre os riscos de recorrência e os fatores genéticos envolvidos, dado seu alto impacto na população geral

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do espectro autista. Aconselhamento genético. Genética.

Mensagem Central

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um dos transtornos do neurodesenvolvimento cuja incidência mais cresce no mundo. Estima-se que 1 a cada 36 crianças americanas apresentem TEA. Essa incidência aumenta quando há mais de um caso na família. Essa questão gera intenso sofrimento, principalmente aos pais, que cada vez mais têm procurado serviços de aconselhamento genético para elucidar suas dúvidas e saber a probabilidade de recorrência familiar. Esta revisão aborda a prevalência, o risco de recorrência e a importância dos exames genéticos para o paciente e seus familiares, mostrando ainda os fatores genéticos que já foram associados ao aumento da susceptibilidade para o desenvolvimento do TEA.

Perspectiva

Por meio do aconselhamento genético, obtém-se uma forma de medicina preventiva e aprimoramento da assistência à saúde, ofertando explicação lógica para a condição, especialmente as de etiologia genética, estabelecendo-se os riscos de recorrência familiar, e ampliando o conhecimento do transtorno de forma a influenciar no seu tratamento e prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder is a neurodevelopmental disorder of multifactorial origin, affecting social, behavioral, and communication skills from early childhood. With a global prevalence of 1.25%, genetic counseling is crucial to understand the genetic factors involved and estimate the risk of new cases within the family.

Objective: To analyze the importance of genetic counseling in the context of autism, focusing on genetic factors and the recurrence risk of the disorder.

Method: A systematic literature review was conducted in PubMed, SciELO, BVS, Lilacs, and Google Scholar databases, in Portuguese, English, and Spanish. The search included descriptors as "autism", "genetic counseling", "genetics", and "recurrence risk", resulting in the selection of 26 relevant articles.

Result: Most cases of Autism Spectrum Disorder are genetically determined, making genetic counseling essential for assessing recurrence risk and the genetic and environmental factors involved. The recurrence risk varies according to the degree of kinship, being higher among close relatives. Heritability of the disorder is more pronounced in monozygotic twins, and an increased risk is also observed among siblings and in families with other cases of Autism Spectrum Disorder or Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The former is more prevalent in boys. Maternal effects during the prenatal period do not show significant influence.

Conclusion: Genetic counseling is essential for clarifying the disorder and is important in both public and private sectors to inform families about recurrence risks and the genetic factors involved, given its high prevalence in the general population.

KEYWORDS: Autism spectrum disorder. Genetic counseling. Genetics.

[1] *Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.*

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: liyamikami@gmail.com | Editor Associado: Ronaldo Mafia Cuenca

Como citar:
dos Santos JMV, Portugal IG, Campos MS, Angulski MM, Strapasson BHM, de Oliveira TC, Mikami LR. Aconselhamento genético e autismo: novas perspectivas para diagnóstico e intervenção.. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00002

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é transtorno de neurodesenvolvimento que impacta nas habilidades sociais, comportamentais e de comunicação, sendo caracterizado por estereotipias, rigidez na rotina e impacto na compreensão de estímulos sensoriais.[1] Ele tem início na infância e possui como etiologia fatores genéticos e ambientais que podem modular o grau de comprometimento do transtorno[2], que pode ser tanto idiopática quanto sindrômica.

Essas causas podem ser multifatoriais causadas pela presença de variantes genéticas em genes já associados ao transtorno, fatores imunológicos e ambientais maternos na gestação, trazendo aos autistas prejuízos nas relações sociais, contato visual pobre, falta de atenção, atraso global do desenvolvimento e até mesmo desenvolvimento intelectual prejudicado.[3] Dentre os genes já associados ao TEA com alto nível de confiança estão: ADNP, ANK2, ARID1B, ASH1L, ASXL3, CHD2, CHD8, CUL3, DSCAM, DYRK1A, GRIN2B, KATNAL2, KMT2A, KMT5B, MYT1L, NAA15, POGZ, PTEN, RELN, SCN2A, SETD5, SHANK3, SYNGAP1, TBR1, TRIP12 e UBE3A.

Palmer et al.[4] em 2017 estimaram que a incidência populacional geral de TEA é de 1,25%. No Brasil, somente em 2023, foi estimado que existam cerca de 2 milhões de brasileiros com autismo, o que representa que 1% da população tem o transtorno, segundo pesquisa feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Além disso, atualmente afeta 1 em 59 crianças com menos de 8 anos de acordo com o Developmental Disabilities Monitoring Network.[5] A partir desses dados, é notável a alta prevalência do transtorno; portanto, a procura pelo serviço de aconselhamento genético tem aumentado, tanto por pedido de médicos neuropediatras e pediatras, e da iniciativa da própria família que visa obtenção de informações e se existe o risco de haver outros afetados no núcleo familiar.

O aconselhamento genético também é útil para o diagnóstico e tratamento precoce de algumas condições e como consequência, evitar danos gerados por ela. Assim, essa prática médica é realizada por médicos com especialização em genética médica sendo aplicada a diversas doenças, sendo que no presente estudo a ênfase é o aconselhamento genético para familiares de pacientes com TEA.

O autismo nem sempre é facilmente diagnosticado visto que é comorbidade de uma outra condição. Já o diagnóstico do TEA idiopático é predominantemente clínico; contudo, avanços tecnológicos em genética estão propiciando a realização de testes genéticos específicos para confirmação do diagnóstico e, a partir disso, seja considerada a realização de aconselhamento genético para entendimento do resultado.

A etiologia do TEA envolve importante fator genético, com influência da segregação de variantes na família e da variação do risco, conforme o grau de parentesco. A segregação familiar é geralmente medida pelo risco de recorrência familiar que serve como indicativo de um fator genético no TEA, sendo variável de acordo com o grau de parentesco. Assim, pode-se colocar como outro fator importante para a realização do aconselhamento informar famílias com uma criança autista sobre a possibilidade de terem outros filhos com o mesmo transtorno ou outra neurodivergência.[6] Para fornecer estimativa segura do risco de recorrência (RR) para o TEA, é necessário realizar diagnóstico genético detalhado na criança, inclusive definindo estratégias de exames adequadas.

Uma maneira usual de estimar o RRa é o estudo entre irmãos. O risco geral de recorrência de TEA para uma criança com 1 ou mais irmãos com autismo foi estimado entre 6,1% e 24,7%[4] sendo que essa prevalência é também influenciada pelo sexo. Os meninos apresentam 4 vezes mais chances de desenvolverem autismo que as meninas. Essa menor incidência entre as meninas, também pode ser devido à maior dificuldade em dar o diagnóstico visto que elas mascaram melhor os sintomas do TEA.

Carter e Scherer[7] apontam que o RR não influencia os níveis de suporte do TEA (I, II, III), porém, o sexo do filho autista tem impacto no RR, visto que, se o casal tem um filho mais velho com autismo, há risco entre 7-14% de terem outro filho do sexo masculino com TEA. Porém, se o filho mais velho com autismo for menina, o risco de se ter um segundo filho do sexo masculino com autismo pode chegar a 21%.

Compreender a proporção na qual os diagnósticos de TEA são compartilhados entre irmãos de uma família colabora na interpretação dos fatores genéticos e ambientais que contribuem para o RR de TEA, propiciando triagem e aconselhamento mais eficazes e fomentando monitoramento mais próximo para os irmãos subsequentes.

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo mostrar a importância do aconselhamento genético no autismo e analisar os riscos de recorrência para familiares e pacientes, o que é grande fonte de preocupação em ter mais familiares com o transtorno, que pode inclusive se manifestar em graus variáveis e associado a outras comorbidades do neurodesenvolvimento.

MÉTODO

A revisão de literatura foi realizada com dados coletados das bases de dados PubMed, SciELO, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Lilacs e Google Scholar. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: autismo; aconselhamento genético; risco de recorrência, e seus equivalentes em inglês e em espanhol, com busca AND ou OR entre os anos de 2013 a 2024. Através dessa busca foram encontrados 5.480 artigos, que tiveram o título e/ou resumo lidos, e posteriormente, 26 artigos foram lidos na íntegra e selecionados para este estudo (Tabela).

DISCUSSÃO

TEA: Genes associados e testes diagnósticos

O autismo é reconhecido como o distúrbio do neurodesenvolvimento com hereditariedade de aproximadamente 85%.[8] Além disso, aproximadamente

TABELA — Artigos selecionados para a revisão de literatura[1-26]

Título	Autores	Ano	País	Tipo de Estudo
Autism spectrum disorder in the genetics clinic: a review	Carter e Scherer[7]	2013	Canadá	Revisão de literatura
Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies	Tick et al.[6]	2015	Reino Unido	Metanálise
Risk of psychiatric and neurodevelopmental disorders among siblings of probands with autism spectrum disorders	Jokiranta-Olkoniemi et al.[25]	2016	Finlândia	Coorte
Association of sex with recurrence of autism spectrum disorder among siblings.	Palmer et al.[4]	2017	EUA	X
Information needs in genetic testing: A needs assessment survey among Taiwanese parents of children with autism spectrum disorders	Chen et al.[18]	2018	EUA	Estudo transversal
Etiological investigation of autism spectrum disorders: State of the Art	Gonçalves, Guardino e Leão[14]	2018	Portugal	Metanálise
Autismo. Aspectos genéticos y biológicos	Arberas e Ruggieri[3]	2019	Argentina	Metanálise
recessive gene disruptions in autism spectrum disorder	Doan et al.[26]	2019	EUA	X
Sibling recurrence risk and cross-aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder	Miller et al.[9]	2019	EUA	X
Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort	Bai et al.[24]	2019	Suécia	Coorte
Recurrence risk of autism in siblings and cousins: a multinational, population-based study	Hansen et al.[23]	2019	Dinamarca	Coorte
Genetic couseling in neurodevelopmental disorders	Blesson e Cohen[2]	2020	EUA	Metanálise
Adaptation and validation of the Genetic Counseling Outcome Scale for autism spectrum disorders and related conditions	Yusuf et al.[17]	2020	Canadá	Estudo de validação
Factors affecting family compliance and genetic testing of children diagnosed with autism spectrum disorder	Hendel et al.[16]	2020	Israel	Estudo observacional transversal
Estudios Genéticos y Neurodesarrollo de la utilidad al modelo genético	Calleja-Pérez et al.[10]	2020	Espanha	Revisão de literatura
Aconselhamento genético: acesso das famílias de portadores de doenças congênitas	Silva[22]	2020	Brasil	Estudo transversal
Genetic couseling as preventive intervention: toward individual specification of transgerational autism risk	Marrus et al.[8]	2021	EUA	Coorte histórica
Access, utilization and awareness for clinical genetic testing in autism spectrum disorder in sweden: a survey study	Hellquist e Tammimies[5]	2021	Suécia	Estudo transversal
Parental perceptions of genetic testing for children with autism spectrum disorders	Lucas et al.[11]	2021	EUA	Coorte clássica
Predictors of empowerment in parents of children with autism and related neurodevelopmental disorders who are undergoing genetic testing	Peltekova et al.[15]	2021	Canadá	Coorte clássica
Neuroanatomy and neurophysiology in the study of autism spectrum disorders	Rodríguez et al.[19]	2021	Cuba	Metanálise
The pathogenesis of autism spectrum disorder	Sanabria-Barradas et al.[13]	2022	México	Metanálise
Shared decision-making in genetic counseling: a scoping review	Chenyang et al.[20]	2022	China	Metanálise
Perspectiva histórica del transtorno del espectro del autismo	Jaramillo-Arias et al.[21]	2022	Colômbia	Metanálise
The autism spectrum: behavioral, psychiatric and genetic associations	Genovese e Butler[1]	2023	EUA	Revisão de literatura
Autismo e duplicação da região 17q12q21.2 com array-CGH: um relato de caso	Weingartner et al.[12]	2023	Brasil	Relato de caso

10%[1] dos indivíduos com ele são de famílias sem histórico familiar positivo para o transtorno, sendo referidos como famílias simplex, e geralmente são causados por microdeleções ou microduplicações de novo. Em contrapartida, indivíduos com histórico familiar positivo para a doença, são denominadas famílias multiplex. Pesquisas revelam que apesar da significativa hereditariedade do TEA, a maioria das crianças com autismo são filhos de pais não afetados.[2,8] Além disso, o risco de desenvolvimento do TEA entre crianças as quais os pais têm irmãos afetados pela doença, é 2 a 3 vezes maior e a ocorrência entre irmãos é 20 vezes maior do que na população geral, evidenciando a necessidade de reconhecer os fatores genéticos presentes nestas famílias.[3]

Aconselhamento genético no autismo

O acompanhamento de um médico geneticista para pacientes com autismo e suas famílias pode auxiliar em diversos aspectos, tais como, ter diagnóstico precoce, avaliar o risco de recorrência e no entendimento do diagnóstico genético do transtorno.[9] Existe grande preocupação das famílias de possuírem um filho com TEA quando existe histórico familiar, nesse caso o aconselhamento genético é muito útil para analisar esse possível risco de recorrência. Assim, o aconselhamento genético aos autistas e seus familiares pode ajudar na compreensão de diagnostico e influenciar na tomada de decisões reprodutivas desses indivíduos.[9]

No autismo, assim como em outros transtornos de neurodesenvolvimento, o aconselhamento genético pode ser de difícil aceitação por parte dos pais e responsáveis pelos indivíduos com autismo.[10] Sendo assim, é de grande importância a utilização de estratégias para o rompimento de estigmas que são responsáveis pela negação em ter um filho com doença genética, como o autismo. Essas estratégias devem fazer com que os mesmos não se sintam culpados pelo transtorno do filho e nem culpem os cônjuges, ou ainda serem estigmatizados e precisarem de auxílio para lidarem da melhor forma com a condição de seus filhos.[11]

O TEA é condição que afeta diretamente a vida social, emocional e comportamental do indivíduo, comprometendo a construção de relações sólidas e limitando a habilidade de interação e expressão, com o foco, muitas vezes, voltado para interesses restritos e atos repetitivos, manifestando-se, principalmente, já na primeira infância.[11,17,18] A fim de minimizar os danos e atrasos no desenvolvimento integral da criança, é de grande importância abordagem terapêutica precoce, a qual deve fornecer explicações e orientações para um tratamento multidisciplinar assertivo. Na maioria das vezes quem faz esse papel é o médico geneticista através do aconselhamento genético.

O diagnóstico genético ajuda na definição de expectativas realistas de tratamento e orientação de decisões de planejamento familiar, além de permitir que a pessoa com autismo aprimore sua visão sobre seu próprio estado.[11] Apesar de, em alguns casos, o aconselhamento não ser muito esclarecedor para alguns pais ou não proporcionar um benefício direto,[11,15] a experiência de realizá-lo ainda apresenta muitos ganhos, dado que auxilia no empoderamento e informação aos membros da família, que deixam de adquirir uma posição passiva e passam a deter o conhecimento acerca dos recursos que os possibilitam obter controle

sobre a situação, colaborando no progresso da condição de saúde do portador de TEA com a aquisição de terapias de qualidade e melhora da capacitação como cuidadores.[11,15,17,18]

Riscos de recorrência no TEA

A herdabilidade do autismo é descrita em aproximadamente 80% dos casos,[21] ou seja, a genética possui grande influência no desenvolvimento do transtorno. Jaramillo-Arias et al.[21] evidenciaram que 18% a 20% têm causa genética somática, ou seja, não hereditária, contribuindo ainda mais para a atenção ao papel da genética no processo de compreensão do transtorno e sua etiologia.

Segundo um estudo feito em 5 países, nos quais 3 eram nórdicos (Dinamarca, Suécia e Finlândia) concluiu-se que os fatores genéticos explicavam 73,9% do risco para desenvolvimento de TEA, sendo que em 26,5% dos casos estavam relacionados a interação gene-ambiente.[24]

Tendo em vista que o TEA é transtorno principalmente de causa genética, existem dados relevantes na literatura quanto ao risco de recorrência do transtorno nas famílias, contando com diversos estudos que evidenciam sua prevalência em irmãos, gêmeos, primos, apresentando, contudo, variação do risco familiar pelo grau de parentesco.[19] Dessa maneira, a determinação do risco empírico de recorrência, torna-se importante recurso para informar as famílias a respeito dos riscos envolvidos ao apresentar um parente com TEA. Portanto, a estimativa do risco de recorrência de TEA auxilia para melhor compreensão clínica e etiológica.[26]

O risco de recorrência entre irmãos é uma possível forma de avaliar as contribuições genéticas compartilhadas. Uma maneira de averiguar esse risco familiar é pela análise de irmãos nascidos depois de pelo menos uma criança diagnosticada com TEA. Esse tipo de investigação estima também a recorrência de outras doenças de neurodesenvolvimento, como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), como por exemplo, se um casal tem um filho com TEA ou TDAH e resolver ter outro filho, eles possuem grandes chances desse segundo filho desenvolver algum desses transtornos. Essa estimativa citada anteriormente revela que o risco de TDAH é de 51,92% e o risco de TEA é de 48,10%, no caso de uma família que já tenha pelo menos um filho com TEA ou TDAH.[26]

Algumas pesquisas consideram que o risco geral de recorrência de TEA entre irmãos está entre 6,1% e 24,7%.[4] No entanto, existe estimativa referente ao risco de recorrência específica ao sexo. Palmer et al.[4] evidenciaram que pessoa com autismo, possui um RR de autismo em 4,2% em irmãos do sexo feminino e cerca de 12,6% no masculino. Se uma mulher é portadora desse transtorno, os autores demonstraram que o TEA esteve presente em 7,6% dos irmãos do sexo feminino e 16,7% no masculino.[4]

Existe maior prevalência de TEA no sexo masculino, sendo os homens 4 vezes mais afetados do que mulheres.[11] Isso ocorre pela presença de um viés masculino marcante, já que no sexo feminino as portadoras de TEA tem excesso de mutações bialélicas de perda de função.

Tick et al.[6] em estudos envolvendo gêmeos monozigóticos e dizigóticos também apontam informações de herdabilidade do TEA nesses indivíduos; foram encontrados resultados de 74% e 93% de herdabilidade do TEA em gêmeos nas metanálises, e uma concordância de 98% nos monozigóticos contra. 44-60% nos dizigóticos.[3]

De acordo com Hansen et al.[23,] a taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos foi 2 vezes maior que a de gêmeos dizigóticos, e a taxa de concordância entre irmãos completos foi de até 3 vezes maior que em meio-irmãos. Os autores também apontam o risco de recorrência do TEA em meio-irmãos maternos em 5.8%, enquanto meio-irmãos paternos apresentam 3.9%, e RR em primos de 1.9%.

O efeito materno[21] é caracterizado pela influência que a mãe, durante a gestação pode ter no desenvolvimento de traços relacionado ao TEA no filho, como características ou condições que impactam a saúde deste. Este fenômeno não possui contribuição tão significativa no desenvolvimento do transtorno, constituindo-se associação mínima, estimada entre 0,4 e 1,6%.[21]

Ao que se refere a influência do ambiente compartilhado, ou seja, particularidades do meio familiar ou doméstico que podem contribuir para a semelhança entre os membros da família, para além da questão genética,[21] não tem relevância para o risco de TEA.[21] Todavia, diversas são as limitações que podem interferir na elaboração dessa constatação, dada a estrutura genética variada de diferentes populações estudadas e modelos analíticos sensíveis a pequenas amostras.[21]

O TEA, em muitos casos, se estabelece simultaneamente com vários outros transtornos, tais como deficiência intelectual, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, distúrbios comportamentais e ansiedade.[22] Acredita-se que a probabilidade de aquisição de transtornos psiquiátricos e de neurodesenvolvimento seja 2 vezes maior[22] entre irmãos de autistas, devido aos fatores ambientais ou genéticos associados.[22] Essa suposição foi reforçada por um estudo com gêmeos, no qual um gêmeo dizigótico foi diagnosticado com TEA, aumentando a probabilidade de seu irmão desenvolver transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno do desenvolvimento de coordenação (TDC), tiques e dificuldade de aprendizagem.[22]

Ainda nesse estudo, cerca de 36,9% dos indivíduos com TEA tiveram um irmão diagnosticado com qualquer transtorno psiquiátrico ou de desenvolvimento neurológico,[22] sendo os riscos mais prevalentes de TEA, TOC, TDAH, déficit de aprendizagem e coordenação motora, bem como deficiência intelectual.[22] Os transtornos de início na infância obtiveram fortes associações, as quais foram encontradas sem considerar se a criança com autismo tinha deficiência intelectual ou não.[22] Contudo, é necessário considerar as divergências em estudos que tratam sobre o tema, já que alguns deles citam baixo nível de cognição no probando, outros evidenciaram nível de QI verbal elevado, assim como há estudos relatando indiferença, o que reflete o grande espectro de variação no autismo.[22]

Presume-se, ainda, que os transtornos de início na infância tenham semelhança etiológica e podem

compartilhar fatores de risco, sendo a herdabilidade dessas condições estimada como alta, além dos fatores ambientais terem contribuição para o processo, pois foram associados a esses transtornos, em casos de infecção/inflamação pré-natal, complicações obstétricas ou perinatais e idade parental.[22]

Portanto, este estudo ressalta a importância da investigação referente aos transtornos psiquiátricos e de desenvolvimento neurológico entre os irmãos de crianças com TEA, essencial para a obtenção de informações detalhadas e específicas sobre clínica, tratamento, etiologia, prevenção e prognóstico. Assim, é de grande importância o acompanhamento cauteloso dos irmãos do indivíduo com TEA pelo profissional de saúde responsável. Por meio do aconselhamento genético, os pais devem ser informados sobre o transtorno, que deverá ter seus aspectos abordados de forma ampla, o que contribuirá na procura de auxílio, não só para o sujeito diagnosticado, mas também para seus familiares, que devem passar por uma avaliação.[4,19,22,26]

CONCLUSÃO

Devido à alta hereditariedade do TEA, é coerente a utilização do aconselhamento genético para esse quadro para trazer informações significativas, principalmente na análise dos riscos de recorrência. O risco geral de recorrência de TEA entre irmãos é de 6,1% e 24,7%, sendo 74% e 93% de herdabilidade do TEA em gêmeos e 2 vezes maior entre gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos. Além disso, existe prevalência 4 vezes maior de TEA no sexo masculino e risco de 48,10% no caso de uma família que já tenha pelo menos um filho com TEA ou TDAH. Portanto, o aconselhamento genético para a determinação do risco empírico de recorrência é importante recurso, senão imprescindível, para informar as famílias a respeito dos riscos envolvidos ao apresentar um familiar com TEA.

Contribuição dos autores

João Marcos Valentim dos Santos: Preparação e redação inicial
Isabela Garrett Portugal: Metodologia
Marcela Sarú Campos: Metodologia
Maria Müller Angulski: Estatísticas de dados do estudo
Bruno Henrique Moraes Strapasson: Criação de modelos
Tailla Cristina de Oliveira: Revisão crítica
Liya Regina Mikami: Revisão crítica e redação final

REFERÊNCIAS

1. Genovese A, Butler MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. Genes (Basel). 2023;14(3):677. https://doi.org/10.3390/genes14030677
2. Blesson A, Cohen J. Genetic Counseling in Neurodevelopmental Disorders. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020;10(4):a036533. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036533
3. Arberas C, Ruggieri V. Autismo. Aspectos genéticos y biológicos. Medicina (B Aires). 2019;79(Suppl 1):16-21.
4. Palmer N, Beam A, Agniel D, Eran A, Manrai A, Spettell C, et al. Association of sex with recurrence of autism spectrum disorder among siblings. JAMA Pediatr. 2017;171(11):1107-12. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2832
5. Hellquist A, Tammimies K. Access, utilization, and awareness for clinical genetic testing in autism spectrum disorder in Sweden: a survey study. Autism. 2022;26(7):1795-804. https://doi.org/10.1177/13623613211066130
6. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. J Child Psychol Psychiatry. 2016;57(5):585-95. https://doi.org/10.1111/jcpp.12499
7. Carter MT, Scherer SW. Autism spectrum disorder in the genetics clinic: a review. Clin Genet. 2013;83(5):399-407. 2013;83(5):399-407. https://doi.org/10.1111/cge.12101
8. Marrus N, Turner TN, Forsen E, Bolster D, Marvin A, Whitehouse A, et al. Genetic counseling as preventive intervention: toward individual specification of transgenerational autism risk. J Neurodev Disord. 2021;13(1):39. https://doi.org/10.1186/s11689-021-09389-8
9. Miller M, Musser ED, Young GS, Olson B, Steiner RD, Nigg JT. Sibling recurrence risk and cross-aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. JAMA Pediatr. 2019;173(2):147-52. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4076
10. Calleja-Pérez B, Fernández-Perrone AL, Fernández-Mayoralas DM, de Domingo AJ, Tirado P, Lopes-Arribas S, et al. Estudios genéticos y neurodesarrollo: de la utilidad al modelo genético. Medicina (B Aires). 2020;80(Suppl II):26-30.
11. Lucas HM, Lewis AM, Lupo PJ, Schaaf CP. Parental perceptions of genetic testing for children with autism spectrum disorders. Am J Med Genet A. 2022;188(1):178-86. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62517
12. Weingartner A, Pegoraro NB, Maglioni RT, Moreira ICFN, Rodrigues GE, Kunz AC, et al. Autism and duplication of 17q12q21.2 array-CGH: a case report. Rev Paul Pediatr. 2023;41:e2021387. https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021387
13. Sanabria-Barradas B, Gallardo-Beatriz LS, Palma-Jacinto JA, Calderón-Garciduenas AL. The pathogenesis of autism spectrum disorder. Rev Mex Neuroci. 2021;22(6):33-41. https://doi.org/10.24875/rmn.20000129
14. Gonçalves D, Guardiano M, Leão M. Etiological investigation of autism spectrum disorders: state of the art. Nascer Crescer. 2018;27(3):176-81. https://doi.org/10.25753/BirthGrowthMJ.v27.i3.12106
15. Peltekova I, Yusuf A, Frei J, Savion-Lemieux T, Joober R, Howe J, et al. Predictors of empowerment in parents of children with autism and related neurodevelopmental disorders who are undergoing genetic testing. Mol Genet Genomic Med. 2021;9(11):e1803. https://doi.org/10.1002/mgg3.1803
16. Hendel Y, Meiri G, Flusser H, Michaelovski A, Dinstein I, Menashe I. Factors affecting family compliance with genetic testing of children diagnosed with autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord. 2021;51(4):1201-9. https://doi.org/10.1007/s10803-020-04614-y
17. Yusuf A, Peltekova I, Savion-Lemieux T, Frei J, Joober R, Howe J, et al. Adaptation and validation of the Genetic Counseling Outcome Scale for autism spectrum disorders and related conditions. J Genet Couns. 2021;30(1):305-18. https://doi.org/10.1002/jgc4.1345
18. Chen LS, Min J, Zhao S, Yeh YC, Huang TY. Information needs in genetic testing: a needs assessment survey among Taiwanese parents of children with autism spectrum disorders. Autism. 2019;23(4):902-9. https://doi.org/10.1177/1362361318778903
19. Rodríguez MMG, Caballero LMD, Sifontes JA. Neuroanatomy and neurophysiology in the study of autism spectrum disorders. Rev Cubana Invest Biomed. 2021;40(1):e727.
20. Chenyang P, Ni N, Yiyu L, Xiangmin T, Chaofeng T, Mei S. Shared decision-making in genetic counseling: a scoping review. Acta Bioethica. 2022;28(2):227-37. https://doi.org/10.4067/S1726-569X2022000200227
21. Jaramillo-Arias P, Sampedro-Tobón ME, Sánchez-Acosta D. Perspectiva histórica del trastorno del espectro del autismo. Acta Neurol Colomb. 2022;38(2):91-7. https://doi.org/10.22379/24224022405
22. Silva ME. Aconselhamento genético: acesso das famílias de portadores de doenças congênitas. Braz J Health Rev. 2020;3(6):17196-209. https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-141
23. Hansen SN, Schendel DE, Francis RW, Windham GC, Bresnahan M, Levine SZ, et al. Recurrence risk of autism in siblings and cousins: a multinational, population-based study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2019;58(9):866-75. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.017
24. Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, et al. Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort. JAMA Psychiatry. 2019;76(10):1035-43. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1411
25. Jokiranta-Olkoniemi E, Cheslack-Postava K, Sucksdorff D, Suominen A, Gyllenberg D, Chudal R, et al. Risk of psychiatric and neurodevelopmental disorders among siblings of probands with autism spectrum disorders. JAMA Psychiatry. 2016;73(6):622-9. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0495
26. Doan RN, Lim ET, De Rubeis S, Betancur C, Cutler DJ, Chiocchetti AG, et al. Recessive gene disruptions in autism spectrum disorder. Nat Genet. 2019;51(7):1092-8. https://doi.org/10.1038/s41588-019-0433-8

BioSCIENCE Artigo Original
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00003

Concordância da extensão glandular entre citologia e histopatologia na análise das lesões de alto grau da cérvice uterina

Concordance of glandular extension between cytology and histopathology in the analysis of high-grade lesions of the uterine cervix

Bruno Granja Marcos[1], Gabriela Helena Mota Gonçalves[2], Samya Hamad Mehanna[2], Luiz Martins Collaço[2], Julia Wansaucheki[2]

RESUMO

Introdução: Lesões cervicais de alto grau com extensão glandular representam desafios diagnósticos que afetam o manejo clínico. A ocupação glandular pode mimetizar outras lesões, impactando as decisões terapêuticas. Nesse contexto, a análise da concordância entre citologia e histopatologia é crucial para otimizar protocolos diagnósticos e o tratamento individualizado.

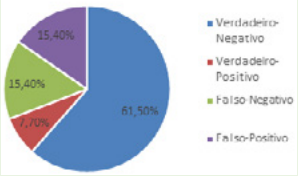
Objetivo: Avaliar a eficácia da citologia (exame cérvico-vaginal) na detecção de lesões intraepiteliais de alto grau com ocupação glandular, comparando seus resultados com a histopatologia de amostras obtidas por conização (CAF), a fim de identificar a precisão diagnóstica.

Método: Trata-se de estudo transversal e retrospectivo, realizado a partir da análise de prontuários de pacientes com lesões de alto grau da cérvix uterina. Foram coletados dados de laudos citológicos e histopatológicos, incluindo informações sobre a presença de ocupação glandular.

Resultado: Das 266 pacientes com essas lesões submetidas à CAF, 42 foram incluídas devido ao seguimento. A idade variou de 20 a 68 anos (média de 40). Ocupação glandular foi observada em 15 (35%). Critérios citológicos para ocupação glandular foram encontrados em 3, com confirmação histológica em 1 apenas. A concordância entre os achados citológicos e histopatológicos revelou sensibilidade de 33,3%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 33,3%, valor preditivo negativo de 80% e eficácia de 69,3%. Recidiva pós-CAF ocorreu em 30,9% com ocupação glandular histológica.

Conclusão: A eficácia da citologia na detecção de ocupação glandular foi inferior a 70%, sugerindo a necessidade de métodos diagnósticos adicionais, como colposcopia ou exames de imagem, para garantir diagnóstico mais preciso e melhorar o prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Citologia. Ocupação glandular. Lesão de alto grau. Ginecologia. HSIL. Cérvice uterino.



Diagnósticos citológicos de ocupação glandular confirmados pela histopatologia (n = 42)

Mensagem Central

A avaliação da concordância entre a citologia e a histopatologia na detecção da extensão glandular em lesões de alto grau da cérvice uterina é crucial, visto que a ocupação glandular pode impactar o manejo clínico e aumentar o risco de recidiva. A identificação precisa dessas lesões é essencial para otimizar as decisões terapêuticas e melhorar o prognóstico das pacientes.

Perspectiva

A eficácia limitada da citologia na detecção da ocupação glandular em lesões de alto grau sugere a necessidade de métodos diagnósticos complementares, como a colposcopia e exames de imagem, para refinar a precisão diagnóstica. A incorporação de novas abordagens pode levar a tratamento mais individualizado e redução nas taxas de recidiva, melhorando assim os resultados clínicos para as pacientes com lesões cervicais de alto grau.

ABSTRACT

Introduction: High-grade cervical lesions with glandular extension pose diagnostic challenges that affect clinical management. Glandular occupancy can mimic other lesions, impacting therapeutic decisions. In this context, analyzing the concordance between cytology and histopathology is crucial to optimize diagnostic protocols and individualized treatment.

Objective: To evaluate the efficacy of cytology (cervicovaginal examination) in detecting high-grade intraepithelial lesions with glandular occupancy, comparing its results with histopathology of samples obtained by conization (LEEP) to determine diagnostic accuracy.

Method: This is a cross-sectional, retrospective study based on the analysis of medical records of patients with high-grade lesions of the cervix. Data were collected from cytological and histopathological reports, including information on the presence of glandular occupancy.

Result: Of the 266 patients with these lesions who underwent LEEP, 42 were included due to follow-up. Ages ranged from 20 to 68 years (mean, 40). Glandular occupation was observed in 15 (35%). Cytological criteria for glandular occupation were met in 3, with histological confirmation in only 1. The agreement between cytological and histopathological findings revealed a sensitivity of 33.3%, a specificity of 80%, a positive predictive value of 33.3%, a negative predictive value of 80%, and an efficacy of 69.3%. Post-LEEP recurrence occurred in 30.9% of cases with histological glandular occupation.

Conclusion: The efficacy of cytology in detecting glandular occupation was less than 70%, suggesting the need for additional diagnostic methods, such as colposcopy or imaging, to ensure a more accurate diagnosis and improve prognosis.

KEYWORDS: Cytology. Glandular occupation. High-grade lesion. Gynecology. HSIL. Uterine cervix.

[1] Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: lmcollaco@uol.com.br | Editor Associado: Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho

Como citar:
Marcos BG, Gonçalves GHM, Mehanna SH, Collaço LM, Wansaucheki J. Concordância da extensão glandular entre citologia e histopatologia na análise das lesões de alto grau da cérvice uterina.. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00003

CC BY

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas da cérvice uterina, além de ser a terceira neoplasia mais prevalente na população feminina do Brasil, também é a quarta maior causa de mortes de mulheres por câncer no País e no mundo.[1,2] Na maioria dos casos, a doença é causada pela infecção persistente por cepas oncogênicas do Papiloma Vírus Humano (HPV), evoluindo de forma lenta e gradual.[3]

As lesões precursoras podem ser classificadas citologicamente como lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL), correspondendo à neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau I, ou lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL), correspondendo às NIC graus II e III. Essa estratificação é crucial para o manejo adequado.[3]

O rastreio do câncer de colo uterino pode ser feito de maneira rápida e econômica pelo exame citológico de Papanicolaou e, uma vez diagnosticadas, estas lesões precursoras são curáveis em quase todos os casos.[4] No planejamento do tratamento para aquelad diagnosticadas com HSIL, é essencial considerar a presença de ocupação glandular por estar associada à maior taxa de recidiva pós-cirúrgica, frequentemente necessitando de ressecções mais profundas.[5]

Existem critérios citológicos que podem ser utilizados para detecção de ocupação glandular; porém, não existem muitos estudos que avaliem sua sensibilidade e especificidade.[5] O objetivo desta pesquisa é avaliar a eficácia dos critérios elencados para a detecção de ocupação glandular na citologia através do exame Papanicolau, relacionando com os resultados histopatológicos do seguimento das pacientes submetidas a tratamento por cirurgia de alta frequência (CAF).

MÉTODO

Esta pesquisa está em conformidade com os aspectos éticos e foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional, com o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 99859718.9.0000.0103 e o número de parecer de aprovação 2.952.834. Trata-se de estudo retrospectivo observacional compreendido entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018, envolvendo pacientes submetidas à cirurgia de alta frequência (CAF) com diagnóstico de HSIL no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.

Os dados foram obtidos a partir do prontuário eletrônico, e foram analisados a idade das pacientes alavancadas, o diagnóstico citológico (exame de Papanicolaou) e os laudos anatomopatológicos referentes à CAF. As lâminas citológicas foram revisadas para identificação de critérios de ocupação glandular definidos pela literatura, como células epiteliais atípicas com características de HSIL, agrupamentos tridimensionais de células epiteliais escamosas atípicas com epitélio endocervical benigno aderido, agrupamentos tridimensionais digitiformes de células epiteliais escamosas atípicas de bordos recobertos por epitélio íntegro, e ausência de achados citológicos de adenocarcinoma in situ da endocérvice uterina. Posteriormente, também foram revisadas citologias de acompanhamento para determinar se houve regressão, ou não, das lesões.

Nos laudos histopatológicos verificou-se a presença ou ausência de ocupação glandular. Foram excluídas do estudo pacientes cujas CAFs foram laudadas negativas para HSIL e pacientes que não possuíam citologia prévia no serviço.

Após a revisão das lâminas, os resultados da citologia foram comparados aos histopatológicos para determinar índices epidemiológicos como eficácia, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade e especificidade. Foram considerados: 1) verdadeiros positivos (VP), quando tinham ocupação glandular tanto na citologia como anatomopatológico; 2) verdadeiro negativos (VN) quanto ocupação glandular na citologia e também no anatomopatológico; 3) falsos positivos (FP) quando havia ocupação glandular na citologia e negativo no anatomopatológico; 4) falsos negativos (FN) quando negativo para ocupação glandular na citologia e positivo no anatomopatológico.

A sensibilidade foi definida por VP/VP + FN; a especificidade por VN/VN + FP; e a acurácia diagnóstica por VP+VN/(VP +FP + VN +FN).

RESULTADO

Inicialmente, foram analisadas 266 pacientes submetidas à conização pela técnica de CAF, mas somente 42 foram incluídas na amostra, pois possuíam citologia de acompanhamento. Nesse grupo, a idade das mulheres variou de 20 a 68 com média 40 anos (Figura 1). Todos os casos tinham diagnóstico de HSIL e houve total de 15 ocorrências de ocupação glandular diagnosticadas à histopatologia, correspondendo à aproximadamente 35% da amostra.

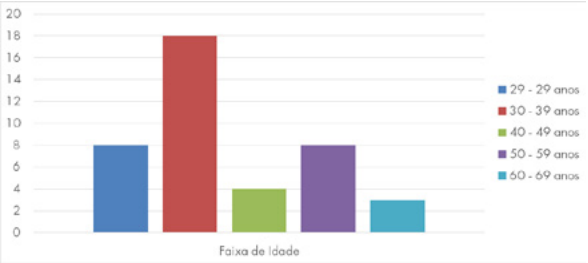


FIGURA 1 — Faixa etária das pacientes (n = 42)

Apenas 13 submetidas à CAF possuíam citologia prévia. Dessas, 3 tinham critérios citológicos para ocupação glandular, mas apenas 1 apresentou confirmação histológica na CAF.

Dentre as 10 pacientes que não apresentaram critérios de ocupação glandular na citologia, 8 tiveram sua negatividade confirmada pela CAF. Sendo assim, na comparação citohistológica, predominaram os casos verdadeiro-negativos (61,5%, Figura 2).

Foram registradas 13 recidivas na citopatologia de acompanhamento, representando 31% da amostra. Dentre essas recidivas, apenas 4 ocorreram em pacientes com ocupação glandular diagnosticada.

Análise estatística

Após serem feitos os cálculos estatísticos dos dados obtidos, verificou-se que os critérios utilizados para

avaliação citológica de ocupação neste estudo possuíam sensibilidade de 33,3%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 33,3%, valor preditivo negativo de 80% e eficácia de 69,3%.

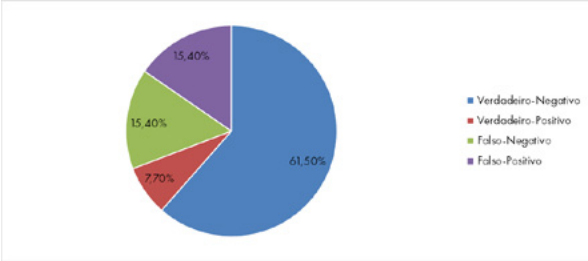


FIGURA 2 — Resultados comparativos dos diagnósticos citológicos de ocupação glandular confirmados pela histopatologia (n = 42)

DISCUSSÃO

Na literatura vigente consta que a ocupação glandular é o fator de risco mais importante para recidivas após a CAF, estando presente em 35% dos casos de recidiva de HSIL.[6] Os dados deste estudo corroboram com a literatura, uma vez que a extensão da lesões para glândulas endocervicais esteve presente em 30,7% dos casos com recidiva comprovada.

Dentre as pacientes avaliadas, apenas 15 das 42 (35,7%) apresentaram ocupação glandular. Isso está em discreta disparidade com dados publicados, uma vez que a média referida é de 68,9% daquelas com HSIL.[7]

Em relação a idade, existe pico de CAFs entre 30-39 anos, justificado pelo fato de que a incidência de lesões intraepiteliais do colo uterino que atinge seu ponto máximo próximo dos 30 anos.[3] Houve, dentre as pacientes, taxa de 30,9% de recidivas após a CAF inicial, indicando taxa superior às observadas em outros estudos, os quais apontam recidivas que variam entre 5-13% dos casos.[8,9] Isso, no entanto, pode decorrer do restrito espaço amostral deste estudo, além de não terem sido incluídos outras características associadas às recidivas como margens livres de neoplasia nos CAFs, relação com subtipo do HPV, fatores de risco como tabagismo e imunodeficiência.[10]

Como pode-se inferir pela Figura 2, os critérios citológicos para ocupação glandular apresentaram alta taxa de resultados negativos quando em comparação com a taxa de falsos-negativos, indicando desta forma boa especificidade e baixa sensibilidade para a amostra estudada, em que as lâminas foram revisadas por citopatologista experiente em esfregaços cérvico-vaginais.

Em relação às dificuldades da pesquisa, salienta-se que as atendidas nos anos de 2012 e 2013 no hospital não puderam ser incluídas neste estudo por seus registros terem sido feitos de maneira incompleta. Ainda da estimativa inicial 197 foram excluídas do estudo por suas CAFs terem sido laudadas negativas para HSIL. Além disso, 27 pacientes foram excluídas por terem sido encaminhadas de outro serviço, não possuindo citologia cervicovaginal na instituição.

Os critérios elencados mostraram-se eficazes para a detecção de ocupação glandular na citologia. Por mais que seu valor preditivo positivo e sensibilidade sejam baixos, mostraram-se promissores na exclusão de ocupação glandular devido à sua alta especificidade e valor preditivo negativo. No acompanhamento, notou-se elevada taxa de recidivas, indicando necessidade de posteriores investigações quanto ao grupo avaliado. As conclusões extraídas deste estudo estão sujeitas ao viés gerado pela pequena amostra. Isso, em junção com a falta de parâmetros estabelecidos quanto a critérios citológicos para diagnóstico de ocupação glandular torna necessário que sejam feitas pesquisas com populações maiores no futuro.

CONCLUSÃO

No presente estudo a eficácia da citologia na detecção de ocupação glandular em lesões escamosas de alto grau do colo uterino foi de 69,3%, sendo dado relevante a ser descrito nos laudos de exame cérvico-vaginal, pois entre as pacientes com ocupação glandular comprovadas na histopatologia seguidas após o CAF, 30,9% apresentaram recidiva.

Contribuição dos autores
Samya Hamad Mehanna: Análise formal, supervisão, redação.
Gabriela Helena Mota Golçalves: Administração do projeto, supervisão
Bruno Granja Marcos: Metodologia, análise formal.
Luiz Martins Collaço: Conceituação, redação, revisão e edição.
Julia Wansaucheki: Redação, revisão e edição.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de câncer. Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. https://doi.org/10.3322/caac.21660
3. Kumar V. Robbins patologia básica. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
4. Nagi CS, Schlosshauer PW. Endocervical glandular involvement is associated with high-grade SIL. Gynecol Oncol. 2006;102(2):240-3. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.12.029
5. Kir G, Karabulut M, Yilmaz M, Topal C, Gocmen A. Cytohistological correlation of endocervical gland involvement with high-grade squamous intraepithelial lesions. J Cytol. 2012;29(2):121-4. https://doi.org/10.4103/0970-9371.97152
6. Lima MI, Melo VH, Tafuri A, Labanca ÂC, Lima L. Fatores de risco de recidiva de lesões intra-epiteliais cervicais após conização por cirurgia de alta frequência em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006;28(9):536-44. https://doi.org/10.1590/S0100-72032006000900004
7. Kır G, Karabulut MH, Topal CS, Yılmaz MS. Endocervical glandular involvement, positive endocervical surgical margin and multicentricity are more often associated with high-grade than low-grade squamous intraepithelial lesion: Endocervical glandular involvement. J Obstet Gynaecol Res. 2012;38(9):1206-10. https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.01847.x
8. Paraskevaidis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. Obstet Gynecol. 2000;95(6 Pt 1):828-31. https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00791-2
9. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstet Gynecol. 1998;92(5):737-44. https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00246-4
10. Mileshkin L, Paramanathan A, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Khaw P, Narayan K. Smokers with cervix cancer have more uterine corpus invasive disease and an increased risk of recurrence after treatment with chemoradiation. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(7):1286-91. https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000170

BioSCIENCE Artigo Original
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00004

Perfil clínico e epidemiológico de idosos avaliados em hospital terciário após quedas do mesmo nível

Clinical and epidemiological profile of elderly patients evaluated at a tertiary hospital after same-level falls

Felippe Bohnen de Jesus[1], Gabriel De Cecco Medeiros[1], Mariane Martins Balduino Piotto[1], Ariadna Lorrane Romualdo[1], Paulo Ricardo Bittencourt Guimarães[2], Victoria Zehgbi Cochenski Borba[2], Maria Augusta Karas Zella[1]

RESUMO

Introdução: O envelhecimento acarreta diversas alterações bioquímicas, morfológicas e funcionais. Destacam-se alteração de marcha, dificuldades visuais e redução da força muscular. Esses fatores aumentam o risco de quedas não intencionais, que podem resultar em contusões, fraturas, trauma psicológico e até óbito. Em 2018, quedas ocasionaram 12.000 mortes entre idosos no Brasil.

Objetivo: Análise do perfil clínico e epidemiológico de idosos que sofreram fraturas por quedas do mesmo nível e avaliação dos fatores de risco para osteoporose e fraturas.

Método: Estudo observacional de corte transversal, com pacientes ≥ 60 anos atendidos em hospital terciário após queda. Foram excluídos mecanismos de trauma de alta energia. Os pacientes foram divididos equitativamente em grupo fraturado (GF) e grupo controle não fraturado (GC). Avaliou-se fatores de risco e calculou-se risco de osteoporose e fratura com calculadoras validadas.

Resultados: A amostra incluiu 100 pacientes (idade ± 71,78 anos e IMC médio ± 25,89 kg/m2), sendo a maioria mulheres. Observou-se diferença significativa na avaliação de sarcopenia: indivíduos fraturados apresentaram menores valores de circunferência da panturrilha, circunferência da cintura e medida de preensão palmar. Não foram encontradas diferenças significativas nas respostas ao questionário de quedas e no uso de medicamentos associados à osteoporose e quedas. Houve diferenças significativas entre os GF e GC em relação ao risco de fraturas de quadril e fraturas maiores, avaliados pela ferramenta FRAX. O Teste de Risco de Osteoporose de Um Minuto da IOF não foi útil para distinguir os pacientes dos grupos.

Conclusão: Ao contrário do suposto esperado, variáveis como IMC, tabagismo, sedentarismo, presença de comorbidades, uso de glicocorticoides orais e o número de quedas prévias não foram capazes de distinguir os grupos. No entanto, além da faixa etária e histórico de fraturas, sarcopenia e hipertireoidismo emergiram como importantes preditores de fraturas após esses eventos.

PALAVRAS-CHAVE: Fraturas ósseas. Idoso. Osteoporose. Sarcopenia. Acidentes por quedas.

ABSTRACT

Introduction: Aging leads to various biochemical, morphological, and functional changes, including gait alterations, visual impairment, and reduced muscle strength. These factors increase the risk of unintentional falls, which may result in contusions, fractures, psychological trauma, and even death. In 2018, falls accounted for 12,000 deaths among older adults in Brazil.

Objective: To analyze the clinical and epidemiological profile of older adults who sustained fractures due to same-level falls and to assess risk factors for osteoporosis and fractures.

Methods: Cross-sectional observational study including patients aged ≥60 years admitted to a tertiary hospital following a fall. Cases involving high-energy trauma mechanisms were excluded. Patients were equally divided into a fractured group (FG) and a non-fractured control group (CG). Risk factors were assessed, and the risk of osteoporosis and fractures was estimated using validated calculators.

Results: The sample included 100 patients (mean age ± 71.78 years; mean BMI ± 25.89 kg/m²), predominantly female. A significant difference was observed in sarcopenia assessment: fractured individuals had lower calf circumference, waist circumference, and handgrip strength values. No significant differences were found regarding fall questionnaire responses or the use of medications associated with osteoporosis and falls. Significant differences were observed between FG and CG concerning the risk of hip fractures and major fractures, as evaluated by the FRAX tool. The IOF One-Minute Osteoporosis Risk Test was not effective in distinguishing between groups.

Conclusion: Contrary to expectations, variables such as BMI, smoking, physical inactivity, comorbidities, oral glucocorticoid use, and previous falls did not differentiate the groups. However, in addition to age and fracture history, sarcopenia and hyperthyroidism emerged as important predictors of fractures following these events.

KEYWORDS: Bone fracture. Aged. Osteoporosis. Sarcopenia. Accidental falls.

Mensagem Central

O estudo evidencia que variáveis tradicionalmente consideradas como fatores de risco para fraturas em idosos, como índice de massa corporal (IMC), tabagismo, sedentarismo e algumas comorbidades, não foram capazes de distinguir pacientes fraturados daqueles que não sofreram fraturas após quedas do mesmo nível. No entanto, fatores como sarcopenia e hipertireoidismo emergiram como preditores relevantes para fraturas osteoporóticas, destacando a necessidade de estratégias de prevenção que incluam a avaliação da força muscular e o controle de distúrbios hormonais.

Perspectiva

Os achados desafiam a visão tradicional sobre os fatores de risco para fraturas em idosos, sugerindo que a prevenção de quedas deve ir além da abordagem convencional focada apenas na densidade óssea e na presença de comorbidades. A identificação da sarcopenia como um fator relevante reforça a importância de programas de reabilitação muscular e de acompanhamento endócrino adequado na prevenção de fraturas. Esses resultados podem contribuir para a formulação de diretrizes clínicas mais eficazes no manejo do risco de fraturas na população idosa.

[1] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: makzella@hotmail.com | Editor Associado: Thelma Larocca Skare

Como citar:
de Jesus NH, Medeiros GC, Piotto MMB, Romualdo AL, Guimarães PRB, Borba VZC, Zella MAK. Perfil clínico e epidemiológico de idosos avaliados em hospital terciário após quedas do mesmo nível.. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00004

CC BY

INTRODUÇÃO

Idosos têm maior propensão a quedas devido à maior incidência de fatores de risco, tais como dificuldade visuais, diminuição da massa muscular, fraqueza e o aumento no uso de medicamentos. Além disso, as quedas nesta faixa etária elevam substancialmente o risco de fraturas, uma vez que ocorrem em um grupo de pessoas com maior incidência de comorbidades, como a osteoporose.[1]

Calcula-se que cerca de um terço dos indivíduos com 60 anos ou mais, cai ao menos uma vez ao ano.[2] O risco é mais significativo quando em octogenários e nonagenários, em que a incidência anual de quedas pode alcançar os 50%.[3] Além disso, os dados ainda apontam a queda como causa principal de fraturas em idosos, principalmente naqueles com osteoporose. No Brasil, em 2018, ocorreram cerca de 12.000 mortes por quedas em pessoas com mais de 60 anos, sendo que 84% possuíam mais de 70 anos.[4]

Partindo-se dessas reflexões, surgiu como questionamento deste estudo: Por que alguns pacientes fraturam em decorrência de quedas de mesmo nível enquanto outros não? Quais fatores contribuem tanto ao risco de queda quanto ao risco de fratura? Quais os achados clínicos que podem resultar em fratura?

As fraturas decorrentes de quedas de mesmo nível são ocasionadas por fatores clínicos específicos, dentre os fatores de risco incluem fratura prévia por fragilidade, fratura de quadril por fragilidade em parente de primeiro grau (mãe ou pai), uso de tabaco, uso de glicocorticoides, diagnóstico de artrite reumatoide, osteoporose secundária (causada por diferentes doenças) e uso de 3 ou mais unidades de bebida alcoólica por dia.[5]

As quedas não intencionais ocorrem devido ao somatório de fatores de risco, sendo difícil restringir o evento de queda a um único fator ou a um agente causal. As razões das quedas podem estar relacionadas com idade, sexo, internação prolongada, doenças debilitantes, fraqueza muscular generalizada, marcha instável, confusão ou desorientação, incontinência, histórico de quedas anteriores, déficit visual ou ligadas a utilização de medicamentos com ação hipnótica, sedativa, vasodilatadores, diuréticos e antidepressivo, entre outros.[6]

Como a maioria das fraturas resulta de quedas, a etiologia delas e fraturas é parcialmente sobreposta. Os fatores associados às quedas (recorrentes e com lesões), determinados por meio de estudos retrospectivos, as circunstâncias e as consequências desses eventos, indicados em delineamentos prospectivos, têm sido amplamente estudados e relatados na literatura. Considera-se essencial aumentar o conhecimento sobre o problema, suas características e consequências.

O objetivo deste estudo foi analisar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com 60 anos ou mais que sofreram fraturas após quedas no mesmo nível, atendidos em um hospital escola de referência. Parte da abordagem detalhada do perfil, integrando fatores de risco comprovados para o desenvolvimento da osteoporose e fraturas, buscou-se identificar quais desses fatores são mais relevantes no contexto. Dessa forma, pretende-se contribuir para o aprimoramento das estratégias de prevenção e manejo dessas fraturas, fornecendo evidências que possam orientar políticas de saúde e práticas clínicas mais eficazes para a população idosa.

MÉTODO

Estudo observacional de corte transversal conduzido no período de março de 2022 a março de 2023, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil, sob o protocolo 5.307.196 em conformidade com as diretrizes estabelecidas na Resolução nº 466/2012 e a Resolução nº 510/2016 para pesquisas envolvendo seres humanos. A pesquisa foi conduzida no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie supra citado, abrangendo tanto pacientes internados devido às fraturas após traumas de baixa energia quanto aqueles hospitalizados por outras causas, mas com histórico de quedas do mesmo nível.

Foram incluídos homens e mulheres com 60 anos ou mais, que tiveram história de queda do mesmo nível, com aptidão mental para realização dos testes e questionários. Os critérios de exclusão foram a presença de dificuldade de comunicação, condições clínicas que impediram a participação, o não aceite em participar da avaliação ou o não preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pesquisadores foram previamente treinados pelo coordenador do estudo, a fim de padronizar a coleta de dados.

Os pacientes elegíveis foram submetidos à avaliação abrangente, que incluiu a coleta de dados demográficos, como gênero e idade, e a aplicação de um questionário do manual brasileiro de osteoporose. Esse questionário avaliou o risco de quedas, abordando a ocorrência, frequência e consequências das quedas nos últimos 12 meses, além de investigar a sensação de insegurança e o desequilíbrio ao caminhar.[7] Adicionalmente, eles foram questionados sobre as possíveis causas das quedas, como escorregões, tropeços, perda de equilíbrio, fraqueza muscular, tonturas, convulsões, hipotensão, entre outras. No que se refere aos fatores de risco para osteoporose e à caracterização da população estudada, foram registrados os medicamentos de uso contínuo dos pacientes e aplicado o Teste de Risco de Osteoporose de Um Minuto da International Osteoporosis Foundation (IOF)8. Esse teste considera diversos fatores, incluindo histórico familiar de osteoporose, fraturas e cifose dorsal, IMC inferior a 19 kg/m², histórico de quedas, uso de corticoides, perda de altura, diagnóstico prévio de artrite reumatoide, histórico de menopausa precoce ou suspensão da menstruação, ooforectomia, impotência sexual, e hábitos de vida (ingestão de leite e derivados, atividade física, tabagismo e tempo de exposição ao sol). O risco de fratura em 10 anos foi avaliado através da ferramenta online FRAX9, sem o exame densitometria óssea.

Dados antropométricos como peso, medida da altura, cálculo do IMC (peso/altura²), cintura abdominal

e de panturrilha foram avaliados. Na avaliação clínica o teste/força de preensão palmar (FPM) foi avaliado por meio da medição da força isométrica máxima exercida sobre um dinamômetro hidráulico de mão em quilograma/força (Kgf), seguindo a recomendação da American Society of Hand Therapists (ASHT). Para isso, utilizou-se o dinamômetro hidráulico analógico Jamar® (Lafayette Instrument, EUA).

Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados e analisados em software estatístico. Para descrição das variáveis categóricas, foram construídas tabelas de contingência. Já para descrição das variáveis quantitativas, foram calculadas medidas descritivas como média, mínimo, máximo e desvio-padrão. Para comparação dos grupos foi aplicado o teste Qui-quadrado (ou Teste exato de Fisher, para frequências menores), considerando p<0,05 como significativo. Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo está disponível mediante solicitação ao autor correspondente Felippe Bohnen de Jesus.

RESULTADOS

A amostra estudada foi composta por 50 pacientes fraturados (GF) e 50 pacientes controles, não pareados (GC). A idade média do GF foi de 75,38 ± 9,46 anos e do GC 68,18 ± 6,57 anos (p = 0,0001). As características clínicas dos grupos avaliados são descritas na Tabela 1.

TABELA 1 — Dados demográficos e clínicos dos grupos fraturado e controle

Variáveis	Grupo controle (n,%)	Grupo fraturado (n,%)	p-valor*
Gênero Masculino Feminino	29 (58%) 21 (42%)	36 (72%) 14 (28%)	0,14
Já realizou densitometria óssea	9 (18%)	22 (44%)	0,005
Hipertireoidismo	0 (0%)	7 (14%)	0,006
Diabete melito	6 (32%)	23 (46%)	0,15
Doença renal crônica	2 (4%)	1 (2%)	0,56
Câncer de próstata ou mama	2 (4%)	1 (2%)	0,56
DPOC	3 (6%)	2 (4%)	0,65
Doença celíaca ou doença inflamatória intestinal	2 (4%)	0 (0%)	0,15

*Teste Qui-quadrado de Pearson

Ao empregar o questionário para avaliar risco de quedas do Manual Brasileiro de Osteoporose, não se observou diferença estatística entre os grupos (p = 0,98). Ambos grupos tiveram número de queda próximo, e têm percepção de desequilíbrio e insegurança semelhantes

TABELA 2 — Avaliação do Risco de Quedas no GC e GF

Variáveis		Grupo controle	Grupo fraturado	p-valor*
Número de quedas no último ano	1 vez 2 vezes 3 vezes > 3 vezes	27 (54%) 13 (26%) 6 (12%) 4 (2%)	26 (52%) 12 (24%) 6 (12%) 6 (4%)	0,98
Tem falta de equilíbrio ou instabilidade para ficar de pé e sentar?	sim	25 (50%)	31 (62%)	0,23
Está inseguro ou se preocupa com a possibilidade de cair?	sim	23 (46%)	27 (54%)	0,42

*Teste Qui-quadrado de Pearson

O Teste de Risco de Osteoporose de Um Minuto - IOF indicou que a maioria do GC (60%) obteve pontuação menor que 5, apresentando baixo risco de osteoporose. Por outro lado, no GF, a maioria (54%) obteve 5 pontos ou mais, ou seja, revelando alto risco de osteoporose, em concordância com o histórico de fraturas atraumáticas na vida adulta. Além disso, no GF, a comorbidade hipertireoidismo foi mais prevalente (p <0,00001).

Na análise da correlação entre medicações para osteoporose e ocorrência de quedas nos grupos estudados, não foi identificada diferença estatisticamente significativa no uso dessas medicações em relação às fraturas (p = 0,81). Por exemplo, 52% dos participantes de ambos os grupos não utilizavam medicações crônicas. Embora o uso de glicocorticoides por mais de 3 meses fosse mais prevalente no GF, essa diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,749). Além disso, o uso de medicamentos como inibidores da bomba de prótons (IBP), antidepressivos seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e anticonvulsivantes foi mais frequente no GC.

Como evidenciado na Tabela 3, entre os fatores clínicos de risco avaliados na calculadora FRAX-Brasil, os quesitos idade e histórico de fratura prévia foram os únicos diferentes e maiores no GF quando comparado ao GC (p = 0,0001 e p = 0,00001, respectivamente).

TABELA 3 — Avaliação dos fatores de risco clínico da calculadora de risco de fratura em 10 anos (FRAX-Brasil) no GC e GF

Variáveis	Grupo Controle	Grupo Fraturado	p-valor*
Idade média (anos)	68,18	75,38	0,0001
IMC (kg/m²)	26,78	25	0,39
Fratura prévia	0 (0%)	25 (50%)	0,00001
Pais com fratura de quadril	5 (10%)	5 (10%)	1
Fumador corrente	15 (30%)	9 (18%)	0,16
Glicocorticoides	5 (10%)	6 (12%)	0,75
Artrite reumatóide	8 (16%)	4 (8%)	0,22
Osteoporose secundária**	8 (16%)	12 (24%)	0,32
Álcool 3 doses ou mais unidades diárias	9 (18%)	3 (6%)	0,065
Já realizou densitometria óssea?	9 (18)	22 (44%)	0,005

*Teste Qui-quadrado de Pearson

Como resultado da calculadora FRAX, o alto risco para fraturas maiores e de quadril foi maior no GF, presente em 48% (p = 0,00001) e 60% (p = 0,00001) dos pacientes, respectivamente (Tabela 4).

TABELA 4 — Avaliação dos fatores de risco clínico da calculadora de risco de fratura em 10 anos (FRAX-Brasil) no GC e GF

Fraturas maiores	Grupo controle	Grupo fraturado	p-valor*
Alto risco	50 (10%)	24 (48%)	0,00001
Médio risco	27 (54%)	26 (52%)	
Baixo risco	18 (36%)	0 (0%)	
Fratura quadril			
Alto risco	10 (20%)	30 (60%)	0,00001
Médio risco	22 (44%)	19 (38%)	
Baixo risco	18 (36%)	1 (2%)	

*Teste Qui-quadrado de Pearson; **osteoporose secundária: diabete tipo 1, osteogênese imperfeita, hipertireoidismo não tratado, hipogonadismo ou falência ovariana precoce (<45 anos), má nutrição crônica ou má absorção e doença hepática

Comparados ao GC, o grupo GF apresentou valores menores de circunferência de panturrilha (p = 0,012), preensão palmar (p = 0,015) e circunferência de cintura abdominal (p = 0,034), como observado na Tabela 5.

TABELA 5 — Avaliação da sarcopenia no GC e GF

Variável	Grupo	Média	n	DP*	Mínimo	Máximo
Preensão palmar	Controle	23.68	50	10.09	3	48
	Fratura	18.90	50	10.67	0	55
Circunferência de panturrilha	Controle	33.01	50	4.73	19	43
	Fratura	31.08	50	4.11	22	40
Circunferência de cintura	Controle	98.68	50	12.00	70	127
	Fratura	93.43	50	13.21	70	132

*DP=desvio-padrão

DISCUSSÃO

Ao analisar os dados demográficos coletados, foi observado que a idade média do GF (75,38 anos) é significativamente maior em comparação com a idade média do GC, de 68,18 anos. (p = 0,0001). Esse dado colabora com estudos que indicam que o risco de fratura na maioria dos locais do esqueleto acelera com o envelhecimento independente da DMO.[10,11] Foi constatado que o risco de fratura não foi precedido por maior número de quedas, pois os grupos têm incidências semelhantes.

Aplicando o Teste de Risco de Osteoporose de Um Minuto IOF, detectou-se que a maioria dos pacientes sem fratura (60%) pontuaram menos que 5 pontos no questionário, apresentando baixo risco de osteoporose. No GF, observa-se que a maioria dos indivíduos (54%) pontuaram 5 pontos ou mais, revelando alto risco de osteoporose. No entanto, quando se comparam os grupos esse dado não foi estatisticamente significativo.

Esse dado se torna crítico quando relacionado a outro dado demográfico: a maioria dos pacientes fraturados (56%) nunca realizaram densitometria óssea, ou seja, apesar de serem considerados de alto risco para osteoporose, nunca realizaram exame diagnóstico antes da ocorrência de fratura. Apesar disso, o GF ainda realizou mais densitometrias ósseas do que o GC (p = 0,005).

Tendo em vista a natureza exploratória e descritiva deste trabalho, que buscou não só entender questões relativas aos fatores predisponentes de fraturas em idosos, mas também descrever o perfil clínico da amostra a ser estudada, alguns fatores de risco para osteoporose sobressaíram-se. Dentre eles, destaca-se a presença de hipertireoidismo prévio no GF, atingindo 14% dos pacientes, colaborando com o estudo publicado por Blum et al.[12] em 2015, que averiguou a associação de hipertireoidismo subclínico tem sido associado ao aumento de 36% no risco de fratura no quadril, de 28% no risco de qualquer fratura e de 16% no risco de fratura fora da coluna, em comparação com a condição de tireoide normal, e está associado à baixa densidade óssea tanto em homens quanto em mulheres.[12]

Com relação aos fatores de risco não modificáveis do teste da IOF, os mais frequentemente encontrados foram a ocorrência de uma fratura prévia (50%), mais de uma queda no último ano (48%) e a perda de mais de 3 cm de altura após os 40 anos (48%). Ainda, 30% das mulheres entrevistadas alegaram ter tido a menopausa antes dos 45 anos e cerca de 69% dos homens experimentaram sintomas relacionados ao baixo nível de testosterona, como impotência e falta de libido.

Com relação aos fatores de risco relacionados com os hábitos de vida, no GF os principais fatores de risco incluíram a falta de ingestão de laticínios ou comprimidos de cálcio (28%), cota de exercícios menor que 30 min diários (22%) e exposição solar menor que 10 min diários ou não utilizar suplementos de vitamina D (24%). Esses resultados corroboram com os encontrados por Lin et al.[13,] e publicados em 2020, em que após empregar o Teste de Risco de Osteoporose de Um Minuto da IOF para 455 cuidadores institucionais, com idade média de 43,5 ± 11,5 anos (intervalo = 20-76 anos), demonstrou-se os mesmos fatores de risco como os mais frequentemente relatados.[13]

Através do instrumento de avaliação do risco de fratura (FRAX), pode-se observar que o GF tem risco maior de desenvolver fraturas maiores e de quadril nos próximos 10 anos. Indivíduos classificados como alto risco para fraturas maiores são aproximadamente 48% no GF e apenas 10% no GC. Em relação às fraturas de quadril, a diferença é ainda mais acentuada, com 60% contra 20%.

Na avaliação da força de preensão palmar com o uso de dinamômetro - método validado para a avaliação da sarcopenia - o GF apresentou valores significativamente menores (média de 18,9kgf). Segundo o consenso do Grupo de Trabalho Asiático para a Sarcopenia (AWGS) 2019, baixa força muscular é definida como força de preensão manual <28 kgf para homens e <18 kgf para mulheres.[14]

Na ausência de outros métodos disponíveis para avaliação da sarcopenia, a medida da circunferência da panturrilha pode ser utilizada. A atualização AWGS 2019 propõe a triagem da circunferência da panturrilha (<34 cm em homens e <33 cm em mulheres) para facilitar a identificação precoce de pessoas em risco de sarcopenia.[15] No estudo, o GF possui valores significativamente menores do que o GC (p = 0,012), com média de 31,08 cm, em risco para sarcopenia.

Em estudo longitudinal de 2 anos, e publicado em 2022, Yoo et al.[16] selecionaram 926 idosos não sarcopênicos e os dividiram de acordo com a presença de obesidade (a partir da aferição do IMC, circunferência da cintura (CC) e percentual de gordura corporal). Os grupos de indivíduos obesos e não obesos foram comparados de acordo com os parâmetros de sarcopenia. Observou-se que a redução de massa muscular esquelética apendicular foi significativamente menor no grupo obeso com alta CC em homens e mulheres (p < 0,01). No entanto, a CC elevada foi associada à baixa incidência de sarcopenia apenas em mulheres.[16]

Em paralelo à essa pesquisa, os dados obtidos demonstraram que o GC apresentou maiores valores de CC quando comparados ao GF (p = 0,034). Ao considerar que a média do perímetro da cintura (CC) no GC foi de 98,68 cm, é importante relacioná-la com os pontos de corte estabelecidos pela Nutrition Screening Initiative/NSI para identificar obesidade central: 88,7 cm para mulheres e 96 cm para homens.[17] Com base nesses dados, é possível explorar a possibilidade de um efeito protetor exercido pela obesidade contra a sarcopenia,

o que pode, consequentemente, ter diminuído o risco de fraturas neste grupo.

Os fatores clínicos específicos descritos na literatura[17-19] que favorecem as fraturas decorrentes de quedas de mesmo nível, como fratura prévia por fragilidade, fratura de quadril por fragilidade em parente de primeiro grau (mãe ou pai), uso de tabaco, uso de glicocorticoides, diagnóstico de artrite reumatoide, osteoporose secundária (causada por diferentes doenças) e uso de 3 ou mais unidades de bebida alcoólica por dia, na população estudada não se mostraram fatores de risco capazes de diferenciar clinicamente o GF do controle. Um estudo observacional, coorte, realizado com 143 indivíduos mostrou resultados que vão ao encontro com esses: não houve diferenças estatísticas significativas na idade, peso, altura, número de doenças coexistentes, tipos de doenças (diabete melito, hipertensão) e número de medicamentos entre os grupos com e sem queda. Os autores não negam que a pouca relevância dos parâmetros possa ser reflexo de amostra limitada.[20]

Uma das limitações dessa pesquisa, capaz de afetar a representatividade da amostra, reside na natureza imprevisível do perfil de pacientes disponíveis para estudo no período estabelecido, o que impossibilitou o pareamento dos GC e GF segundo o sexo dos pacientes. Dessa forma, optou-se por priorizar um grupo amostral maior em detrimento do pareamento segundo o gênero dos integrantes. Além disso, a demanda limitada de pacientes fraturados que o hospital escola recebeu no período também foi fator limitante. Acredita-se que, apesar do tamanho amostral considerável apresentado nessa pesquisa, um grupo amostral ainda maior seria possivelmente capaz de apontar outros fatores de risco que aqui se demonstraram estatisticamente irrelevantes.

CONCLUSÃO

A análise do perfil de pacientes com 60 anos ou mais atendidos em um hospital terciário de referência após quedas de mesmo nível demonstrou que, ao contrário do que é tido como esperado e plausível, variáveis como IMC, tabagismo, sedentarismo, presença de comorbidades (artrite reumatoide, diabete melito, insuficiência renal crônica, DPOC), uso de corticoides orais e o número de quedas prévias não foram capazes de distinguir o GF do GC. No entanto, além da influência já bem documentada da faixa etária e do histórico de fraturas anteriores, fatores como sarcopenia e hipertireoidismo emergiram como importantes preditores de fraturas após traumas de baixa energia.

Contribuição dos autores

Felippe Bohnen de Jesus – Conceituação, Investigação, Redação (esboço original), Redação (revisão e edição)

Gabriel De Cecco Medeiros – Conceituação, Investigação, Redação (esboço original), Redação (revisão e edição)

Mariane Martins Balduino Piotto – Conceituação, Redação (esboço original), Redação (revisão e edição)

Ariadna Lorrane Romualdo – Conceituação, Redação (esboço original), Redação (revisão e edição)

Paulo Ricardo Bittencourt Guimarães – Metodologia, Redação (esboço original), Redação (revisão e edição)

Victoria Zehgbi Cochenski Borba - Redação (esboço original), Redação (revisão e edição)

Maria Augusta Karas Zella – Metodologia, Administração do projeto, Redação (esboço original), Redação (revisão e edição)

REFERÊNCIAS

1. Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. Clin Med (Lond). 2014;14(2):187-91. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-2-187
2. Cruz DT da, Leite ICG. Falls and associated factors among elderly persons residing in the community. Rev Bras Geriatr Gerontol. 2018;21(5):532-41. https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.180034
3. Vaishya R, Vaish A. Falls in Older Adults are Serious. Indian J Orthop. 2020;54(1):69-74. https://doi.org/10.1007/s43465-019-00037-x
4. de Almeida Silva FM, Safons MP. Mortality from falls in the elderly in the Federal District, Brazil: characteristics and time trend, 1996-2017. Epidemiol Serv Saude. 2022;31(1):e2021681. https://doi.org/10.1590/s1679-49742022000100003
5. Santos M da S, Ferreira CF, Ferreira FV, Dall'Agno ML, Wender MCO. Fatores associados a fraturas de fêmur em uma coorte de mulheres idosas. Res Soc Dev. 2021;10(10):e145101018439. http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18439
6. Costa-Dias MJM, Oliveira AS, Moreira CN, Santos AF, Martins T, Araújo F. Quedas dos doentes internados em serviços hospitalares, associação com os grupos terapêuticos. Rev Enferm. 2013;3(9):104-14.
7. Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL. Manual brasileiro de osteoporose: orientações práticas para os profissionais de saúde. São Paulo: Clannad; 2021. Disponível em: www.editoraclannad.com.br.
8. Risk Check - Fundação Internacional de Osteoporose. Disponível em: https://riskcheck.osteoporosis.foundation/.
9. Sousa CDJ, Liz M, de Oliveira C. Ferramenta FRAX no Brasil: revisão integrativa da literatura após sua validação. Rev Bras Geriatr Gerontol. 2018;21(1):111-8.
10. Ensrud KE. Epidemiology of Fracture Risk With Advancing Age. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(10):1236-42. https://doi.org/10.1093/gerona/glt092
11. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. Age Ageing. 2006;35(Suppl 2):ii37-41. https://doi.org/10.1093/ageing/afl084
12. Blum MR, Bauer DC, Collet T, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk: A Meta-analysis. JAMA. 2015;313(20):2055-65. doi:10.1001/jama.2015.5161.
13. Lin LP, Lai WJ, Hsu SW, Lin JD. Early Osteoporosis Risks and Associated Factors among Caregivers Working in Disability Institutions: IOF One-Minute Osteoporosis Risk Check. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(9). https://doi.org/10.3390/ijerph17093319
14. Moreira B de S, Sampaio RF, Diz JBM, Bastone A de C, Ferriolli E, Neri AL, et al. Factors associated with fear of falling in community-dwelling older adults with and without diabetes mellitus: Findings from the Frailty in Brazilian Older People Study (FIBRA-BR). Exp Gerontol. 2017;89:103-11. https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.01.004
15. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, García-Hermoso A, Cano CA, Izquierdo M. Reference values for handgrip strength and their association with intrinsic capacity domains among older adults. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019;10(2):278-86. https://doi.org/10.1002/jcsm.12373
16. Yoo MC, Won CW, Soh Y. Association of high body mass index, waist circumference, and body fat percentage with sarcopenia in older women. BMC Geriatr. 2022;22(1):937. https://doi.org/10.1186/s12877-022-03643-x
17. Al-Aama T. Falls in the elderly: spectrum and prevention. Can Fam Physician. 2011;57(7):771-6.
18. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX® and its applications to clinical practice. Bone. 2009;44(5):734-43. https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.01.373
19. Bastos-Silva Y, Aguiar LB, Pinto-Neto AM, Baccaro LF, Costa-Paiva L. Correlation between osteoporotic fracture risk in Brazilian postmenopausal women calculated using the FRAX with and without the inclusion of bone densitometry data. Arch Osteoporos. 2016;11(1):16. https://doi.org/10.1007/s11657-015-0255-y
20. Wong RMY, Wong H, Zhang N, Chow SKH, Chau WW, Wang J, et al. The relationship between sarcopenia and fragility fracture—a systematic review. Osteoporos Int. 2019;30(3):541-53. https://doi.org/10.1007/s00198-018-04828-0

BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00005

O tecido adiposo bege é induzido pelo exercício físico?

Is beige adipose tissue induced by physical exercise?

Aglatha Maalli Santana[1], Alana Caroline Carvalho Chagas[1], Laura de Andrade Mazia[1], Rebeca Medeiros da Silva[1], Luana de Almeida Chagas da Silva[1], Irlena Monica Wisniewska de Moura[1]

RESUMO

Introdução: O tecido adiposo é dividido em amarelo, marrom e bege. O bege tem função termogênica em recém-nascidos e pesquisas recentes mostram seu potencial na melhoria da saúde metabólica em adultos, sendo sua síntese associada à prática de exercícios físicos e relacionada ao potencial tratamento da obesidade.

Objetivo: Apresentar a histologia do tecido adiposo, suas características gerais, formação, mecanismos bioquímicos e fisiológicos, bem como, a relação entre tecido adiposo bege, exercícios físicos e o tratamento da obesidade.

Método: Revisão bibliográfica narrativa composta por 27 artigos, disponíveis nas bases de dados PubMed e Scielo e livros técnicos científicos. Os descritores utilizados foram "beige adipose tissue", "exercise", e "adipose tissue".

Resultado: O tecido adiposo amarelo está relacionado com o armazenamento de triglicerídeos e manutenção energética; o marrom é primordialmente termogênico, seus adipócitos utilizam a energia contida nos triacilgliceróis para liberar calor; o bege é constituído pela junção dos adipócitos uniloculares e multiloculares, podendo imitar a função metabólica do tecido adiposo marrom quando estimulado. O hormônio irisina, estimulado pelo exercício físico, induz o mRNA da proteína desacopladora 1 que promove o escurecimento do tecido adiposo amarelo formando o bege. A atividade física regular aumenta a biossíntese mitocondrial elevando a capacidade oxidativa e termogênica do tecido adiposo bege; esse efeito pode ser benéfico contra a obesidade.

Conclusão: Exercícios regulares têm grande impacto na modulação do tecido adiposo bege, promovendo a conversão do amarelo em bege; também favorece o gasto energético e a secreção de moléculas de regulação metabólica. Assim, o exercício físico é grande aliado para tratar a obesidade, uma vez que estimula a formação do tecido adiposo bege.

PALAVRAS-CHAVE: Tecido adiposo bege, exercício, tecido adiposo

Mensagem Central

O tecido adiposo bege apresenta relevante função termogênica e metabólica, podendo ser induzido a partir do tecido adiposo amarelo por meio do exercício físico. A ativação de vias hormonais, especialmente mediadas pela irisina e pela proteína desacopladora 1, associa-se ao aumento do gasto energético e à melhora do perfil metabólico, configurando potencial estratégia adjuvante no tratamento da obesidade.

Perspectiva

A evidência de que o exercício físico modula positivamente o tecido adiposo bege reforça sua indicação como intervenção não farmacológica no manejo da obesidade. A aplicação desse conhecimento na prática clínica pode contribuir para abordagens terapêuticas mais eficazes, seguras e sustentáveis no controle das doenças metabólicas.

ABSTRACT

Introduction: Adipose tissue is divided into yellow, brown and beige. Beige has a thermogenic function in newborns and recent research has shown its potential for improving metabolic health in adults; its synthesis is associated with practice of physical exercise and related to the potential treatment of obesity.

Objective: To present the histology of adipose tissue, its general characteristics, formation, biochemical and physiological mechanisms, as well as the relationship between beige adipose tissue, physical exercise, and obesity.

Method: Narrative review, comprising 27 articles, available in PubMed and Scielo databases and technical scientific books. The descriptors used were "beige adipose tissue", "exercise", "adipose tissue".

Result: Yellow adipose tissue is related to the storage of triglycerides and energy maintenance. Brown is primarily thermogenic, its adipocytes using the energy contained in triacylglycerols to release heat. Beige consists of a combination of unilocular and multilocular adipocytes and can imitate the metabolic function of brown adipose tissue when stimulated. The hormone irisin, stimulated by physical exercise, induces the mRNA of uncoupling protein 1 which promotes the darkening of yellow adipose tissue, forming beige adipose tissue. Regular physical activity increases mitochondrial biosynthesis, increasing the oxidative and thermogenic capacity of beige adipose tissue. This effect may be beneficial against obesity.

Conclusion: Regular physical exercise has a great impact on the modulation of beige adipose tissue, promoting the conversion of yellow adipose tissue into beige, favoring energy expenditure and the secretion of metabolic regulation molecules. Thus, physical exercise is powerful ally in the treatment of obesity, as it stimulates the formation of beige adipose tissue.

KEYWORDS: Beige adipose tissue, exercise, adipose tissue

[1]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: aglathasa@gmail.com | Editor Associado: Thelma Larocca Skare

Como citar:
Santana AM, Chagas ACC, Mazia LA, da Silva RM, da Silva LAC, de Moura IMW. O tecido adiposo bege é induzido pelo exercício físico?. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00005

CC BY

INTRODUÇÃO

O tecido adiposo (TA) participa na formação da massa corporal dos indivíduos e representa 20% a 28% da massa corporal de indivíduo saudável, podendo chegar até 80% em pessoas obesas.[1,2] Primordialmente, o TA é formado por adipócitos, os quais são especializados e responsáveis por acumular triglicerídeos com o objetivo de armazenar energia que será, posteriormente, metabolizada para outras células do organismo.[1] O armazenamento de energia na forma de triglicerídeos, é exercida pelo tecido adiposo amarelo (TAA) e seus principais depósitos estão na derme e no tecido subcutâneo, ou seja no panículo adiposo.[1] Já o tecido adiposo marrom (TAM) é responsável pela dissipação de energia na forma de calor.[1] TA possui diversas funções, como a termogênica, fisiológica e endócrina.[1]

Recentemente foi descoberto o tecido adiposo bege (TAB), o qual é constituído por adipócitos uniloculares e multiloculares, ele é comumente localizado no tecido subcutâneo e sua origem pode estar associada à prática de exercícios físicos.[2]

Assim, o objetivo desta revisão foi apresentar além da histologia do tecido adiposo, suas características gerais, formação, mecanismos bioquímicos e fisiológicos, bem como, a relação entre tecido adiposo bege, exercícios físicos e o tratamento da obesidade.

MÉTODO

Revisão narrativa da literatura composta por artigos disponíveis nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico realizada em abril de 2024. Os descritores utilizados foram "beige adipose tissue", "exercise", e "adipose tissue". A amostra final foi composta por 23 artigos.

DISCUSSÃO

O tecido adiposo é formado pelos adipócitos, os quais são responsáveis pelo acúmulo de triacilglicerois (TAGs) em gotículas, que ficam alojadas em seu citoplasma. Os TAGs têm origem em lipídios ingeridos que são absorvidos pelas células epiteliais do intestino delgado, em lipídios originados do fígado e transportados pela circulação sanguínea, em lipídeos sintetizados nas células adiposas, nas células hepáticas, nas musculares e em outras células a partir da glicose.[3] Eles ficam depositados na vacuola lipídica (vacúolo de armazenamento de lipídios), que contém energia suficiente para atender as necessidades energéticas de adulto saudável durante pelo menos 2 meses.[1,2]

Além disso, é tecido vascularizado cuja função é providenciar suporte para os órgãos, regulação energética e de processos fisiológicos, como manter a temperatura corporal, angiogênese, adipogênese e reestruturação da matriz extracelular.[1,2] As células constituem 30% do volume, do tecido, devido ao seu tamanho, e os outros 70% são representados por células endoteliais de capilares sanguíneos, fibroblastos, dentre outras células.[1] Há 3 tipos de tecido adiposo: amarelo, marrom e bege.[2]

Tecido adiposo amarelo

O tecido adiposo amarelo (TAA) ou unilocular é composto por adipócitos uniloculares, os quais são responsáveis por acumular TAGs na forma de gotícula lipídica e possui pouco conteúdo mitocondrial.[4] Histologicamente, a gota lipídica única preenche quase todo o citoplasma, pois são grandes e ausentes de membrana, deslocando o núcleo achatado para a periferia da célula.[2] Quando são utilizados solventes orgânicos durante a preparação das lâminas dos cortes histológicos, eles removem o conteúdo da gota, por esse motivo, o adipócito de forma isolada mostra ao microscópio óptico apenas delgada camada de citoplasma na periferia da célula em torno do espaço deixado pela gotícula lipídica removida.[2]

O TAA corresponde à maior parte de tecido adiposo nos seres humanos adultos e seu nome corresponde a sua cor, a qual pode variar entre branco e amarelo escuro dependendo da dieta ingerida, sendo que a cor amarelada vem, principalmente, de carotenos dissolvidos na gotícula de gordura que é vascularizado em menor quantidade comparado ao tecido adiposo marrom (TAM).[1,2]

Sua atuação está relacionada com o armazenamento e manutenção energética, também promove o isolamento térmico na pele e no tecido subcutâneo, pois a gordura não é boa condutora de calor.[2] Além disso, o TAA é responsável por absorver choques mecânicos, manter alguns órgãos em suas devidas posições e preencher espaços entre os tecidos.[2] TAA é também glândula endócrina, na qual lança seu conteúdo direto na corrente sanguínea, que sintetiza moléculas como a adiponectina, resistina e a leptina, um hormônio proteico que atua maioritariamente no hipotálamo, diminuindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto de energia.[2]

Tecido adiposo marrom

O tecido adiposo marrom (TAM) ou multilocular é composto por diversas gotículas lipídicas em menor tamanho no seu citoplasma, motivo pelo qual é denominado também de TAM.[4] Sua cor característica é resultado da grande quantidade de citocromos presentes nas mitocôndrias das suas células e de sua abundante vascularização por capilares sanguíneos.[2] Existe em pouca quantidade e com localização limitada no corpo, sendo na espécie humana mais abundante nos recém-nascidos que em adultos, devido à deficiente termorregulação dos recém-natos, ele colabora para manter a temperatura corporal.[2]

TAM é primordialmente termogênico, apresentando papel importante na termorregulação, em que seus adipócitos usam energia contida nos TAGs para liberar calor.[2] Fazem isso por meio de uma proteína denominada termogenina ou UCP1 (do inglês uncoupling protein 1), a qual desacopla a fosforilação oxidativa e a síntese de ATP, de modo que a energia gerada pelo fluxo de prótons nas mitocôndrias é dissipada em forma de calor.[2] Este calor emitido aquece o sangue que é distribuído por todo o corpo, aquecendo-o.[2]

Tecido adiposo bege

O tecido adiposo bege (TAB) é constituído pelos adipócitos uniloculares, do tecido adiposo amarelo (TAA), e multiloculares, do tecido adiposo marrom (TAM);

no entanto, ainda se tem dúvidas se é um terceiro tipo de tecido adiposo. Comumente é localizado no tecido subcutâneo, porém seus adipócitos parecem originar-se de diferentes precursores dos outros 2 tipos de tecido.[2] Seus adipócitos multiloculares são termogênicos, apresentando a proteína desacopladora 1 (UCP 1), assim como o TAM, em suas mitocôndrias, resulta na liberação de calor para os capilares sanguíneos.[2]

A origem de suas células é a partir de células mesenquimais.[2] Contudo, existem divergências sobre os precursores do TAB e alguns autores sugerem que seja provável transformação de adipócitos amarelos em bege.[2] Os bege possuem diversas gotículas lipídicas e são termogênicos e, assim como o TAM, possuem a UCP1, mais conhecida como termogênica, funcionando efetivamente como geradores de calor.[5]

Sua adipogênese

Boychenko et al.[6] apontam que o tecido adiposo bege sofre influência na transcrição por produtos químicos industriais (poluentes), desreguladores ambientais e por outras substâncias do ambiente externo, assim como a atividade de moléculas dietéticas fitoquímicas, impactam no processo de transdiferenciação conectados em elementos de transcrição. Ademais, os "compostos de pequenas moléculas", como os fibroblastos, células endoteliais e mioblastos funcionam como indutores dos adipócitos do TAA em adipócitos bege, bem como a regulação endócrina que influencia no processo de adipogênese, mas que é mais sensível aos xenobióticos.[6]

Seu potencial terapêutico em obesidade e doenças metabólicas

A ativação ou o aumento da quantidade de tecido adiposo bege em um indivíduo pode melhorar os níveis de glicose, colesterol, triglicerídeos, inflamação, ganho e perda de peso, sensibilidade à insulina e tolerância à glicose.[7] Essa teoria foi justificada por Gonzalez et al.[7] que mostraram que fragmentos microvasculares de humanos possuem potencial uso para gerar microtecidos adiposos que se assemelham às características genéticas e funcionais do TAB; com isso, o transplante desse tecido mostrou melhorias no metabolismo da glicose e na sensibilidade à insulina, bem como reduções na massa corporal e diminuição da adiposidade. Notou-se que a função metabólica dos tecidos adiposos bege foi essencial para obter resultados terapêuticos potenciais no tratamento da diabete e obesidade. Portanto, esse impacto fisiológico indica que os tecidos adiposos bege são opção terapêutica com potencial para o tratamento da obesidade e doenças metabólicas, apesar da compreensão do desenvolvimento do tecido adiposo bege em humanos ainda ser limitada.[7]

Produção hormonal

O tecido adiposo é considerado a maior glândula endócrina do corpo por manter o equilíbrio metabólico, através das secreções hormonais das adipocitocinas (interleucina 6, angiotensinogênio, adipocinas, leptina, adiponectina), peptídios e proteínas bioativas.[2]

A leptina e a adiponectina são os principais hormônios secretados por esse tecido.[8] A primeira é secretada de acordo com o tamanho dos adipócitos e quantidade de tecido adiposo.[8] Ela atua no sistema nervoso central diminuindo a ingestão de alimentos, aumentando o gasto energético, além de interferir em outros tecidos como o músculo esquelético, fígado e pâncreas.[8,9] Também existe o hormônio grelina, secretado pelo estômago e estimulado durante o jejum, que, juntamente com a leptina, está associado ao peso corporal, o tônus do sistema nervoso simpático e às respostas neuroendócrinas para, assim, coordenarem a homeostase.[10]

A adipocitocina influência no metabolismo ao promover a oxidação de ácidos graxos e redução da lipogênese, além de diminuir a deposição anormal de gordura no fígado e músculo.[8] Ela também estimula a captação de glicose pelo músculo e aumenta a oxidação de ácidos graxos tanto no músculo quanto no fígado, o que provoca maior sensibilidade à insulina.[8] A prática de exercícios físicos aumenta a produção desse hormônio, promovendo a regulação de seus receptores no músculo esquelético.[8]

Essa função endócrina do tecido varia de acordo com a sua localização, uma vez que adipócitos subcutâneos têm pouca capacidade de produzir adipocinas; já adipócitos que se localizam ao redor das vísceras secretam adipocinas em grande quantidade.[2]

Histogênese

As células adiposas são derivadas de células mesenquimais indiferenciadas. Para a formação de adipócitos formadores de tecido adiposo as células mesenquimais sofrem redução de seus prolongamentos citoplasmáticos, com isso começa a armazenar gotas de lipídios dentro do citoplasma, formando lipoblastos ou pré-adipócitos, células jovens, que quando amadurecerem formam adipócitos.[11] No decorrer da formação dos adipócitos do TAA, de início as gotículas lipídicas são pequenas e isoladas.[11] Posteriormente se juntam formando a gotícula única – caracterizando a célula adiposa unilocular.[1,12] Já nos adipócitos multiloculares do TAM suas gotículas lipídicas se mantêm separadas e, além da morfologia diferente, elas se diferenciam por receberem estímulos que diferenciam também suas funções.[11]

Muito se discute sobre os precursores do tecido adiposo bege (TAB) e pesquisas mostram que seja possível a transformação de adipócitos brancos em bege, que é constituído da combinação de adipócitos uniloculares do TAA e de adipócitos multiloculares do TAM – por isso a denominação TAB.[1] Destaca-se que, tal tecido, se localiza principalmente no tecido subcutâneo e se presume que suas células multiloculares originam-se de precursores distintos do TAA e TAM.[1]

Pesquisas apontam que a célula bege é um tipo de adipócito induzível pelo frio, rico em mitocôndrias e aparece no TAA. A atividade do TAM está significativamente relacionada com o desafio ao frio, o índice de massa corporal e a idade, que na verdade são adipócitos beges.[3] Durante a transição bege para amarelo, as mitocôndrias são degradadas no tecido adiposo pela ativação da autofagia.[3]

Relação do tecido adiposo bege com exercício físico

A atividade física traz muitos efeitos benéficos à saúde das pessoas, como prevenir ou retardar o aparecimento da diabete tipo 2, obesidade e doenças metabólicas.[13,14] Diversos estudos sugerem que tanto o exercício físico quanto a exposição a ambientes específicos podem estimular o tecido bege no tecido adiposo amarelo (TAA), pela capacidade das células beges de descartar o excesso de ingestão calóricas em calor, esse efeito pode ser benéfico contra a obesidade e síndrome metabólica, além de ser estimulado pelo exercício físico.[15] Os adipócitos beges são vistos intercalados no TAA, principalmente na parte subcutânea dele, e possuem morfologia semelhante aos adipócitos marrons.[14,16] Além disso, os beges expressam os marcadores distintos da superfície celular Tmem26 e Cd137, que quando estimulados apresentam capacidade aumentada de oxidação de combustíveis e termogênese.[14,16,17] Recentemente, os estudos começaram a analisar as adaptações introduzidas pelo exercício físico no tecido adiposo.[14]

O exercício físico pode induzir o desenvolvimento de tecido adiposo bege (TAB) no TAA, aumentando a biossíntese mitocondrial, o que contribui para a melhora da capacidade oxidativa e termogênica.[18,19] A irisina, um hormônio peptídico, estimula essa transformação. Primeiro, ela é secretada pelo músculo esquelético e pelos adipócitos, e ativada devido ao exercício do coativador-1α (PGC-1α), no qual promove a secreção do domínio da fibronectina tipo 3 contendo 5 (FNDC5) no músculo esquelético; em seguida, ele é clivado e, posteriormente, é produzida a irisina madura.[19]

O TAB após o término do exercício consegue manter a metabolização de combustíveis, contribuindo assim para o aumento do gasto energético.[5] Estudos em camundongos demonstraram que a irisina em níveis elevados após o exercício físico induz mRNA de UCP1, promovendo assim o escurecimento do tecido adiposo amarelo.[19,20]

A termogênese adaptativa, processo no qual o corpo regula a produção de calor em resposta às mudanças, como temperatura e ingestão calórica, é mediada principalmente pela UCP1.[15] O TAM é o único que contém UCP1 em condições normais, permitindo que a energia seja dissipada na forma de calor em vez de ser armazenada como ATP.[15] Foram investigadas várias modalidades e durações de exercícios (corrida voluntária em roda, corrida forçada em esteira e natação), em um estudo com roedores, nos quais identificaram aumento significativo de TAA subcutâneo no início, medido pelo aumento de marcadores de adipócitos marrons e beges (UCP1, Prdm16, Cidea, Elovl3, Dio2, Ppary, Pgc1α, Cox8b e otopetrin), além do aumento da imunofluorescência da UCP1 e a presença de células multiloculares.[18,20-22] Esses estudos indicam que a duração do exercício influencia a alteração na expressão da UCP1.[14]

O TAA é induzido a se transformar em TAB através da prática de exercícios, processo que envolve o mecanismo de crosstalk – mecanismo que controla o aparato contrátil, a pressão sanguínea e o volume circulante – entre o músculo esquelético e o tecido adiposo.[18] Portanto, a atividade física regular aumenta a biossíntese mitocondrial, a qual contribui para a melhora da capacidade oxidativa e o aumento do número de adipócitos bege no TAA, e também, essas células apresentam a capacidade de descartar o excesso de ingestão calóricas em calor; esse efeito pode ser benéfico contra a obesidade e síndrome metabólica.[18,19] O TAB, também possui UCP1 e pode imitar a função metabólica do TAM quando estimulado.[15] É relatado que o hormônio irisina, miocina estimulada pelo exercício físico, age transformando o tecido adiposo amarelo em bege.[15]

Tecidos adiposos bege e marrom e sua relação ao metabolismo oxidativo

O exercício aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Enquanto os exercícios agudos provocam aumento de estresse oxidativo nos músculos esqueléticos, os exercícios crônicos tendem a diminuir esse estresse.[18] Espécies reativas de oxigênio aumentam em indivíduos com obesidade e envelhecimento. Níveis excessivos de ROS levam à defesa oxidativa inadequada, causando estresse oxidativo, o que está relacionado às doenças como obesidade, diabete, cardiovasculares e neurodegenerativas.[18]

Radicais livres, incluindo ROS, são as principais causas do envelhecimento e produzidos principalmente pelas mitocôndrias. No entanto, o exercício físico aumenta a produção de tecido adiposo bege (TAB) e melhora a função do tecido adiposo marrom, o que pode proteger o corpo do estresse oxidativo.[18] O exercício induz o aparecimento de TAB no tecido adiposo amarelo (TAA), mediado por miocinas, proteínas secretadas pelos músculos contraídos que transmitem informações do músculo esquelético.[18]

Segundo estudos, o transplante de TAA submetido a exercício físico em camundongos sedentários resultou em melhora na captação de glicose nos músculos esqueléticos e no metabolismo do corpo como um todo. Isso provavelmente ocorre devido ao perfil alterado de adipocinas – incluindo adiponectina, leptina, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, entre outros – no tecido adiposo branco após o exercício físico.[23] Também é relatado que a expressão de receptores de adiponectina no tecido adiposo branco aumenta significativamente em humanos após 4 a 12 semanas de treinamento físico, assim como a expressão de UCP1.[23]

Outras miocinas induzidas por exercícios, como o fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), adiponectina, leptina, ácido β-aminoisobutírico, folistatina, meteorina-like, interleucina-6, lactato e succinato, têm efeito estimulante na expressão gênica termogênica nas células do TAA, induzindo o aparecimento de TAB ou promovendo a função do tecido adiposo marrom (TAM).[18] As miocinas, dessa forma, podem desempenhar papel central como mediadoras dos efeitos do exercício físico sobre os tecidos adiposos termogênicos.[18]

Desacoplamento na respiração mitocondrial protege contra o estresse oxidativo, pois as UCPs (proteínas desacopladoras) estão envolvidas no controle da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) nas

mitocôndrias.[18] Dessa forma, pode-se afirmar que os tecidos adiposos se adaptam ao exercício físico de muitas maneiras, como liberando adipocinas, produzindo gordura bege, promovendo a função da gordura marrom e, dependendo da intensidade e duração do exercício, elevação do ROS.[18] O efeito antioxidante do exercício físico se deve às enzimas antioxidantes que são induzidas pelo estresse oxidativo pós-treino.[18]

CONCLUSÃO

O tecido adiposo desempenha papéis importantes na fisiologia humana, sendo essencial para a regulação energética e termogênese. O tecido adiposo amarelo é responsável pelo armazenamento de energia e isolamento térmico, porém também atua na regulação do metabolismo. Por outro lado, o tecido adiposo marrom é fundamental na termogênese, principalmente em recém-nascidos, e na manutenção da temperatura corporal. Ademais, o tecido adiposo bege possui características intermediárias, entre os 2 tecidos anteriores, destaque no seu potencial terapêutico na obesidade e em doenças metabólicas. Além disso, a prática de exercícios regulares tem grande impacto na modulação do tecido adiposo, promovendo a conversão de tecido adiposo amarelo em bege. Os exercícios físicos aumentam a produção de miocinas, que induzem a formação do tecido adiposo bege, contribuindo para a melhora da saúde metabólica e proteção contra doenças associadas ao estresse oxidativo. Dessa forma, a compreensão das características e funções dos tecidos adiposos, bem como dos mecanismos de regulação, é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento da obesidade e outras doenças metabólicas.

Contribuição dos autores:
Aglatha Maalli Santana – Conceituação
Alana Caroline Carvalho Chagas – Investigação
Laura de Andrade Mazia – Metodologia
Luana de Almeida Chagas da Silva – Análise formal
Rebeca Medeiros da Silva – Writing – Conceituação
Irlena Monica Wisniewska de Moura – Supervisão, administração do projeto

REFERÊNCIAS

1. Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. Los colores del tejido adiposo. Gac Med Mex. 2020;156(2):142-49. https://doi.org/10.24875/gmm.m20000356
2. Junqueira LCU, Carneiro J. Histologia Básica: Texto e Atlas. (14th edição). Grupo GEN; 2023.
3. Lu X. Maintaining mitochondria in beige adipose tissue. Adipocyte. 2019;8(1):77-82. https://doi.org/10.1080/21623945.2019.1574194
4. Sponton CH, Kajimura S. Multifaceted Roles of Beige Fat in Energy Homeostasis Beyond UCP1. Endocrinology. 2018;159(7):2545-53. https://doi.org/10.1210/en.2018-00371
5. Nelson DL, Cox MM. Princípios de bioquímica de Lehninger. 7 Porto Alegre: Artmed, 2019, 853 p.
6. Boychenko S, Egorova VS, Brovin A, Egorov AD. White-to-Beige and Back: Adipocyte Conversion and Transcriptional Reprogramming. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(6):790. https://doi.org/10.3390/ph17060790
7. Gonzalez-Porras MA, Stojkova K, Acosta FM, Rathbone CR, Brey EM. Engineering Human Beige Adipose Tissue. Front Bioeng Biotechnol. 2022;10:906395. https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.906395
8. Baynes JW, Dominiczak MH. Bioquímica Médica. (5th edição).Grupo GEN; 2019.
9. Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. Rev Nutr. 2006;19(1):85–91. https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000100009
10. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(6):338-51. https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.222
11. Aarestrup BJ. Histologia Essencial. Grupo GEN; 2012.
12. Gartner, Leslie P. Tratado de Histologia. Disponível em: Minha Biblioteca, (5th edição). Grupo GEN, 2022.
13. Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, Marrero D, Florez JC, Bray GA, et al. The prevention of type 2 diabetes. Nat Rev Endocrinol. 2008;4(7):382-93. https://doi.org/10.1038/ncpendmet0843
14. Dewal RS, Stanford KI. Effects of exercise on brown and beige adipocytes. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2019;1864(1):71-8. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.04.013
15. Phillips KJ. Beige Fat, Adaptive Thermogenesis, and Its Regulation by Exercise and Thyroid Hormone. Biology (Basel). 2019;8(3):57. https://doi.org/10.3390/biology8030057
16. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. Cell. 2012;150(2):366-76. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016
17. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. Nature. 2008;454(7207):961-7. https://doi.org/10.1038/nature07182
18. Pan R, Chen Y. Management of Oxidative Stress: Crosstalk Between Brown/Beige Adipose Tissues and Skeletal Muscles. Front Physiol. 2021;12:712372. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.712372
19. Scheel AK, Espelage L, Chadt A. Many Ways to Rome: Exercise, Cold Exposure and Diet-Do They All Affect BAT Activation and WAT Browning in the Same Manner? Int J Mol Sci. 2022;23(9):4759. https://doi.org/10.3390/ijms23094759
20. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012;481(7382):463-8. https://doi.org/10.1038/nature10777
21. Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, Lee MY, Takahashi H, So K, et al. A Novel Role for Subcutaneous Adipose Tissue in Exercise-Induced Improvements in Glucose Homeostasis. Diabetes. 2015;64(6):2002–14. https://doi.org/10.2337/db14-0704
22. Trevellin E, Scorzeto M, Olivieri M, Granzotto M, Valerio A, Tedesco L, et al. Exercise training induces mitochondrial biogenesis and glucose uptake in subcutaneous adipose tissue through eNOS-dependent mechanisms. Diabetes. 2014;63(8):2800-11. https://doi.org/10.2337/db13-1234
23. Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Beiging and Metabolic Adaptations. Diabetes. 2015;64(7):2361-8. https://doi.org/10.2337/db15-0227

BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00006

Fisiopatologia da ansiedade relacionada ao uso de nicotina

Pathophysiology of anxiety related to nicotine use

Izabela Bereza Cray da Costa[1], Luana Mattos Vasconcellos[1], Mariana Latronico Baena[1], Pietra Delgado Piluski[1], Jaciele Defavari[1], Irlena Wisniewska de Moura[1]

RESUMO

Introdução: Embora a taxa de usuários de tabaco tenha reduzido nos últimos anos, as doenças relacionadas ao seu uso ainda são a principal causa de morte evitável. O tabagismo pode agravar ou desencadear sintomas de ansiedade na abstinência. Sua dependência apresenta alta comorbidade com distúrbios neuropsiquiátricos e transtornos de humor.

Objetivo: Relatar os efeitos da nicotina no sistema nervoso central, sua relação com a ansiedade e métodos de enfrentamento.

Método: Realizou-se revisão narrativa sobre a nicotina e a ansiedade nas bases PubMed, Google Acadêmico, Scielo e Capes Periódicos, usando os descritores "anxiety due to lack of nicotine", "nicotine" e "anxiety". Foram incluídos 19 artigos publicados entre 2000 e 2024.

Resultado: A nicotina liga-se a receptores nicotínicos de acetilcolina, liberando dopamina e causando dependência. Além disso, a exposição prolongada desregula o sistema hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando em hipersecreção de cortisol e alteração na resposta ao estresse. Com a manutenção do uso, podem ocorrer mudanças neuronais que tornam a nicotina ansiogênica. devido à grande gama de receptores nicotínicos e suas diferentes sensibilidades.

Conclusão: O tratamento deve incluir tanto a abordagem para a dependência de nicotina quanto a gestão dos sintomas de ansiedade. A nicotina modula neurotransmissores essenciais para o humor e ansiedade e sua abstinência, torna os usuários dependentes.

PALAVRAS-CHAVE: Nicotina. Ansiedade. Tabaco. Vício.

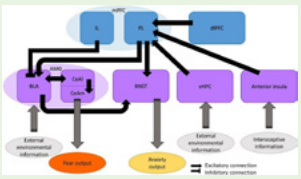


Diagrama do circuito da ansiedade

Mensagem Central

A nicotina afeta diretamente o sistema nervoso central, modulando neurotransmissores envolvidos na ansiedade e no humor. Embora a substância possa proporcionar alívio momentâneo da ansiedade, o uso e especialmente a abstinência favorece o aparecimento de sintomas ansiosos, tornando a cessação do tabagismo ainda mais difícil. Portanto, o tratamento do tabagismo deve abordar tanto a dependência química quanto os transtornos neuropsiquiátricos associados, combinando terapias farmacológicas e comportamentais para aumentar as chances de sucesso na interrupção do uso do tabaco e minimizar impactos na saúde mental.

ABSTRACT

Introduction: Although the rate of tobacco use has decreased in recent years, tobacco-related diseases remain the leading cause of preventable death. Smoking can worsen or trigger symptoms of anxiety during withdrawal. Nicotine dependence is highly comorbid with neuropsychiatric and mood disorders.

Objective: To report the effects of nicotine on the central nervous system, its relationship with anxiety, and confrontation methods. Method: A narrative review of nicotine and anxiety was conducted in the PubMed, Google Scholar, Scielo, and Capes Periódicos databases, using the descriptors "anxiety due to lack of nicotine," "nicotine," and "anxiety." Twenty-two articles published between 2000 and 2024 were included.

Result: Nicotine binds to nicotinic acetylcholine receptors, releasing dopamine and causing dependence. Furthermore, prolonged exposure dysregulates the hypothalamic-pituitary-adrenal system, resulting in cortisol hypersecretion and altered stress response. With continued use, neuronal changes can occur that make nicotine anxiogenic, due to the wide range of nicotinic receptors and their varying sensitivities.

Conclusion: Treatment should include both an approach to nicotine dependence and management of anxiety symptoms. Nicotine modulates neurotransmitters essential for mood and anxiety, and withdrawal makes users dependent.

KEYWORDS: Nicotine. Anxiety. Tobacco. Addiction.

Perspectiva

Considerar não apenas a dependência química, mas também os impactos da nicotina sobre transtornos neuropsiquiátricos como a ansiedade, é muito relevante para a prática clínica voltada para o tratamento do tabagismo. A compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias mais eficazes, como o uso de terapias farmacológicas específicas e intervenções comportamentais direcionadas. Assim, integrar o manejo da ansiedade ao tratamento do tabagismo pode potencializar os resultados terapêuticos.

[1]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: izabelacray@gmail.com | Editor Associado: Thelma Larocca Skare

Como citar:
da Costa IBC, Vasconcellos LM, Baena ML, Piluski PD, Defavari J, de Moura IW. Fisiopatologia da ansiedade relacionada ao uso de nicotina.. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00006

CC BY

INTRODUÇÃO

Embora as taxas globais de dependência do tabaco tenham diminuído constantemente nos últimos anos com a queda de 1.362 bilhões de pessoas usuárias de um ou mais produtos de tabaco em 2020 para 1,245 bilhões em 20241, as doenças relacionadas ao tabaco continuam sendo a principal causa global de mortalidade evitável. Segundo a OMS o tabagismo é responsável por 63% dos óbitos relacionados a doenças crônicas não transmissíveis, 85% das mortes por doença pulmonar crônica, 30% das mortes por diversos tipos de câncer (pulmão, boca, laringe, faringe, esôfago e outros), 25% das óbitos por doença coronariana e 25% das mortes por doenças cerebrovasculares.[2] E além das conhecidas doenças físicas causadas pelo hábito de fumar, como problemas cardiovasculares e pulmonares, o tabagismo também pode causar transtornos mentais, como a ansiedade.[3]

A nicotina, principal substância presente no tabaco que causa dependência, é psicoestimulante que, desde a primeira tragada, chega ao sistema nervoso central, agindo sobre o sistema de recompensa, causando a liberação do neurotransmissor dopamina, gerando sensação de prazer momentâneo que tem pouca durabilidade, fazendo com que o indivíduo repita o ato de fumar e então entre no vício.[4] Ademais, está bem estabelecido que a nicotina pode modular vários sistemas de neurotransmissores envolvidos na regulação do humor e da ansiedade, incluindo dopamina, GABA, glutamato, serotonina (5-HT) e acetilcolina. E também, a dependência de nicotina mostra comorbidade excepcionalmente alta com variedade de distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo esquizofrenia, transtornos de humor e ansiedade.[5]

O transtorno de ansiedade está relacionado com os mecanismos neurofisiológicos da nicotina em fumantes ativos, mas também, a ansiedade é um dos principais sintomas da síndrome de abstinência, que ocorre naqueles fumantes que estão tentando cessar o uso de cigarros.[6]

Apesar da queda no número de fumantes na população mundial, o tratamento para cessação do tabagismo não consegue atingir as taxas de sucesso terapêutico desejadas. Nesse contexto, existem fumantes com maior grau de dificuldade de abandono do vício e outros com menor. Muitos deles param de fumar espontaneamente, enquanto outros não conseguem parar mesmo com o uso de medicamentos. Esses últimos geralmente são os mais dependentes, possuem maior carga tabágica e com várias tentativas fracassadas de abandono.[7]

O objetivo desta revisão foi relatar os efeitos da nicotina no sistema nervoso central e sua relação com transtornos neuropsiquiátricos, com ênfase na ansiedade, buscando compreender os mecanismos neurobiológicos envolvidos na dependência da nicotina, os impactos da substância durante seu uso e na abstinência, além de discutir abordagens terapêuticas para minimizar os sintomas ansiosos e otimizar o tratamento da cessação do tabagismo.

MÉTODO

Revisão narrativa realizada a partir da busca de informações contidas em artigos científicos selecionados e creditados. A pesquisa foi iniciada nas bases de dados Pubmed, Scielo, Google Acadêmico e Capes Periódicos, por meio de descritores relacionados ao tema, os quais foram identificados por meio do DeCS utilizando os seguintes termos: "Ansiedade", "Nicotina", "Abstinência", "Vício", "Sistema Nervoso Central" e seus equivalentes em inglês: "Anxiety", "Nicotine", "Abstinence", "Addiction", "Central Nervous System" com busca AND ou OR, considerando título e/ou resumo. Foram encontrados e lidos na íntegra 31 artigos, destes foram incluídos 19 publicados nos últimos 20 anos (2004/2024), nos idiomas de inglês e português, que tinham maior relação com o tema e o objetivo proposto.

DISCUSSÃO

Nicotina e seu efeito no organismo

A nicotina faz parte do grupo orgânico das aminas de cadeias fechadas, e por esse motivo se apresenta líquida à temperatura ambiente. Ela pode ser ácida ou alcalina. A primeira, não consegue penetrar nas mucosas da boca, chegando aos alvéolos, onde torna-se alcalina e é difundida no sangue pela ação dos pulmões. A segunda é facilmente absorvida nas mucosas bucais, difundindo-se diretamente no sangue.

Essa substância é agente psicoativo encontrado em algumas plantas, como nas folhas do tabaco, e em alguns fungos. É conhecida por possuir gosto amargo e alta toxicidade, além de induzir à neoangiogênese, responsável pela proliferação celular.[8]

Na forma de cigarro, a nicotina é a maior causadora de dependência fumante, isso pois, ao ser queimada, chega ao cérebro em cerca de 9 segundos, ligando-se a receptores nicotínicos de acetilcolina, que facilitam a liberação de neurotransmissores, como a dopamina, atuando na sensação de bem-estar e agindo como estimulante fisiológico (aumenta a pressão arterial e as frequências respiratória e cardíaca).[8]

Além da ação no cérebro, que é permanente, essa substância afeta os tecidos e o pulmão, causando amarelamento da dentição, envelhecimento precoce, redução da capacidade respiratória e circulatória.

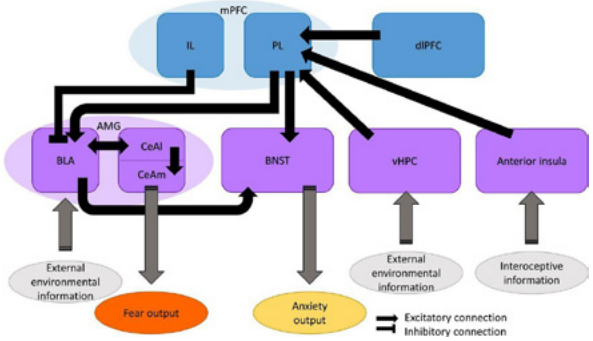
A nicotina é metabolizada no fígado, pelo citocromo 450, em cerca de 15 minutos e a substância de cada cigarro leva por volta de 2 horas para se decompor no organismo.

Sistema nervoso e ansiedade

A ansiedade é estado de apreensão à ameaça do futuro, mais difusa e incerta que a do medo. Porém, existe grande diferença entre o sentimento natural de ansiedade, relacionado a compromissos da vida cotidiana, e os transtornos que acometem os indivíduos. Esses têm por características a expressão de sintomas de maneira excessiva, como as encontradas no transtorno de ansiedade generalizada, síndrome do pânico, fobia social e TOC. Os sintomas mais comuns, por exemplo, são falta de ar, sudorese, tremores e frequência cardíaca

acelerada.

O circuito neural da ansiedade funciona a partir da chegada de informações ambientais externas ao hipocampo ventral (vHPC) e de informações interoceptivas à ínsula anterior do cérebro. Posteriormente, essas ambas as áreas do cérebro junto com o córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) transmitem sinais para o córtex pré-frontal medial (mPFC), mais precisamente para os córtex infralímbico (IL) e paralímbico (PL) e serão encaminhados para os 2 núcleos da amígdala cerebral (AMG e BLA) e para o núcleo do leito da estria terminal (BNST), condicionando a sensação de ansiedade9 (Figura).



Fonte: Robinson et al.[9]

FIGURA — Diagrama do circuito da ansiedade

Ansiedade causada durante o uso da nicotina

Em muitos casos de dependência de nicotina, é possível identificar associação entre o tabagismo e sintomas de ansiedade ou ataques de pânico. Tais condições podem predispor indivíduos a fumar cigarros, quando o diagnóstico ocorre anteriormente ao tabagismo, ou podem ser potencializadas pela síndrome de abstinência da nicotina. Entretanto, muitas vezes os sintomas ansiosos atingem seu ápice durante o uso da nicotina.[10]

O tabagismo tem efeitos adrenérgicos e, consequentemente, a pulsação, a pressão sanguínea e os níveis de lactato e piruvato aumentam. A nicotina atravessa a barreira hematoencefálica e ativa várias vias do sistema nervoso central, levando à liberação de norepinefrina, acetilcolina, dopamina e serotonina, efeitos que podem estar relacionados ao desenvolvimento da ansiedade. A presença de ansiedade pode alterar a farmacocinética da nicotina, e contribuir para manifestações ainda mais graves de síndromes de pânico.[10,11]

A exposição prolongada à nicotina desregula o sistema hipotálamo hipófise adrenal, levando à hipersecreção de cortisol e alterações na atividade do sistema neurotransmissor de monoamina associado, cuja função é regular as reações estressoras, gerando predisposição à ansiedade. A habênula medial, núcleo interpeduncular (circuito composto por neurônios que projetam para o mesencéfalo) possui grande densidade de receptores nicotínicos de acetilcolina, o que controla respostas agudas de nicotina. Estudos recentes afirmam relação entre esse circuito com sintomas de ansiedade e medo. Os níveis de dependência estão correlacionados significativamente com os sintomas ansiosos, ou seja, quanto maior for a dependência tabágica, mais elevados serão os níveis de ansiedade.[4-12]

Síndrome de abstinência de nicotina

A síndrome de abstinência em nicotina é fator preponderante para a manutenção dos hábitos tabagistas em jovens e adultos. Essa condição gera uma série de sintomas devido à retirada abrupta da droga nicotina presente em cigarros, vapes, narguilés e em diversos outros vetores. Essa condição apresenta efeitos físicos e mentais em seus sintomas, no que tange aos efeitos fisiológicos é possível citar: bradicardia, desconforto gastrointestinal e aumento do apetite. No quesito psicológico as consequências podem ser

humor depressivo, ansiedade, irritabilidade, disforia e dificuldades de concentração.[13]

Ansiedade causada pela abstinência em nicotina

A abstinência de nicotina pode vir acompanhada de um aumento da ansiedade, fator esse que dificulta a cessação dos hábitos tabagistas. Estudos animais e clínicos criam hipóteses sobre a fisiopatologia de correlação dessa doença com a falta dessa droga, a ação dos receptores GABAb1, a utilização da nicotina para automedicação de ansiedade já pré-existente e a ação dos receptores nicotínicos são algumas delas.[14-17]

Nicotina como automedicação para ansiedade pré-existente

Existe grande gama de pacientes que utilizam o tabaco dessa maneira. A nicotina, como válvula de escape para quadro de ansiedade já existente traria sensação de calmaria, reduzindo os sintomas da doença. Dados mostram que o índice de tabagismo na população estadunidense cresceu de 22% para 54,6% comparando-se não acometidos e acometidos pelo transtorno de ansiedade. Entretanto, com a manutenção dos hábitos tabagísticos, tornando-o crônico, pode haver modificações nos mecanismos neuronais que transformam a droga até então ansiolítica em ansiogênica dentro do organismo, o que se deve a grande gama de receptores nicotínicos e sua grande expressão, uma vez que alguns neurotransmissores liberados por esses são mais sensíveis à retirada de nicotina do que outros. Dessa forma, a droga no começo combateria aqueles sintomas e passa a aumentá-los nos momentos de abstinência. Ademais, pacientes com transtornos psicológicos já presentes são mais propensos a apresentarem sintomas de abstinência, o que transforma o processo de cessação mais complexo, levando muitos pacientes até mesmo à desistência. Fazendo a comparação entre pessoas saudáveis e os que apresentam transtornos de ansiedade a taxa de propensão para parar de fumar cai quase pela metade, saindo de 42,5% para 23,2/32%. Alguns estudos demonstram, também, que os sintomas de abstinência, principalmente psicológicos, são maiores em pacientes com esses transtornos quando pré-existentes; contudo, a relação fisiológica não é claramente descrita na literatura.[5-17]

Ação dos receptores nicotínicos na ansiedade durante a abstinência

Os receptores nicotínicos de acetilcolina exercem certo papel na resposta ao estresse, ansiedade e

depressão, com o uso de nicotina essas respostas podem ser exacerbadas, causando casos de transtorno de ansiedade. Os receptores nicotínicos são formados por subunidades , sendo as mais afetadas pela nicotina a 4 e a 2. Essa droga irá incentivar a liberação de diversos neurotransmissores como dopamina, GABA, glutamato, acetilcolina, norepinefrina e serotonina. Porém, essa ação está na dependência de qual receptor nicotínico está sendo ativado, uma vez que eles podem ser estimuladores, moduladores e inibitórios, causando os diferentes efeitos da nicotina no sistema nervoso. É possível que a nicotina não tenha papel ansiolítico em si, apenas gere alívio para a ansiedade causada pela abstinência, o que justificaria paradoxo existente na ação da droga, uma vez que na ação fisiológica o cigarro teria efeito de excitação simpática e na parte fisiológica os usuários ficariam mais relaxados e calmos. Assim, se a parte emocional for justificada pelo alívio da situação de abstinência a fisiologia do cigarro passaria a fazer sentido. Contudo, esse seria motivo para que, com a cessação do fumo, a ansiedade aumentasse por um período, devido à expectativa pelo alívio da sensação de abstinência.[17]

Maneiras de reverter ou amenizar os sintomas de ansiedade e formas de tratamento para pacientes dependentes de nicotina

Após o processo de cessação do tabagismo, muitos indivíduos encontram dificuldades para reverter os sintomas de ansiedade advindos do vício em nicotina. Dessa forma, é importante que estejam cientes sobre algumas maneiras de amenizar tais sintomas ansiosos e algumas formas de tratamento para a dependência de nicotina.[10]

A interrupção súbita do tabagismo em pacientes com ansiedade pode exacerbar sintomas de ataques de pânico ou gerar sintomas de abstinência semelhantes a ataques de pânico. É possível que o tratamento farmacológico desse transtorno diminui os sintomas de abstinência à nicotina nos fumantes. Portanto, além dos tratamentos para abstinência de nicotina, é necessário controlar os sintomas de ansiedade. O provável mecanismo que associa o tabagismo à ansiedade é noradrenérgico. A clonidina, agonista a-adrenérgico com algumas propriedades anti pânico, pode melhorar os sintomas de abstinência ao tabaco. Além disso, as intervenções farmacológicas são necessárias quando os sintomas são graves e incapacitantes. Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina podem ser efetivos para o alívio dos sintomas de ansiedade, sendo considerados medicação de primeira escolha devido ao seu perfil de efeitos colaterais, sua maior segurança, fácil administração e quando há comorbidade com transtorno de humor.[10-18]

Com relação ao tratamento do vício em nicotina, o diálogo com o paciente é o primeiro passo para o abandono do fumo. Deve-se avaliar se o doente é dependente ou não da nicotina, quanto fuma, se está disposto a parar de fumar, se tem doenças associadas e quais são as formas de tratamentos mais acessíveis a ele. Então, prossegue para a farmacoterapia, que é indicada para os dependentes da nicotina. Divide-se ela em fármacos de primeira linha (bupropiona e terapia de reposição da nicotina) e de segunda linha (clonidina e nortriptilina). Outra maneira de tratamento envolve os métodos alternativos como a acupuntura, terapia cognitivo-comportamental e grupos de autoajuda.[19]

CONCLUSÃO

A revisão de literatura evidenciou que a nicotina exerce efeitos profundos no sistema nervoso central, modulando neurotransmissores críticos para o humor e a ansiedade, como o GABA. Essa substância não apenas possui efeitos que tornam o tabaco viciante, causando seu efeito de dependência, mas também está associada ao aumento nos sintomas de ansiedade, tanto durante o uso contínuo quanto na abstinência, devido ao paradoxo que existe em sua fisiologia. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens terapêuticas integradas que tratem simultaneamente a dependência da nicotina e os transtornos ansiosos, utilizando tanto intervenções farmacológicas quanto terapias alternativas, para aumentar as chances de cessação do tabagismo e promover recuperação sustentável.

Contribuição dos autores
Izabela Bereza Cray da Costa - Conceitualização
Luana Mattos Vasconcellos - Análise formal
Mariana Latronico Baena - Metodologia
Pietra Delgado Piluski - Redação (esboço original)
Jaciele Defavari - Redação (revisão e edição)
Irlena Wisniewska de Moura - Supervisão

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2030. Geneva: World Health Organization. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240088283
2. Instituto Nacional de Câncer, Gomes da Silva J. Tabaco e saúde pulmonar: Dia Mundial Sem Tabaco. Ministério da Saúde; 2019. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual-dia-mundial-sem-tabaco-2019.pdf
3. Grano Marques A, Paim Kessler FH, Castaldelli-Maia JM. Tabagismo e saúde mental. PABP. 2021;8. https://doi.org/10.25118/issn.2965-1832.2021.608
4. Ito GI, Bianchini VF, Vargas R. Avaliação da relação do uso de cigarro eletrônico com transtornos psicológicos. Rev Contemp. 2023;3(8):10420-35. http://doi.org/10.56083/RCV3N8-027
5. Laviolette SR. Molecular and neuronal mechanisms underlying the effects of adolescent nicotine exposure on anxiety and mood disorders. Neuropharmacology. 2021;184:108411. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108411
6. Pupulim AF, Sarris AB, Fernandes LGR, Nakamura MC, Camargo TV, Paula JB. Mecanismos de dependência química no tabagismo: revisão da literatura. 2015;2(2):74–8. https://doi.org/10.5380/rmu.v2i2.42122
7. Pawlina MMC, Rondina R de C, Espinosa MM, Botelho C. Ansiedade e baixo nível motivacional associados ao fracasso na cessação do tabagismo. J Bras Psiquiatr. 2014;63(2):113-20. http://doi.org/10.1590/0047-2085000000014
8. Sansone L, Milani F, Fabrizi R, Belli M, Cristina M, Zagà V, et al. Nicotine: From discovery to biological effects. Int J Mol Sci. 2023;24(19):14570. https://doi.org/10.3390/ijms241914570
9. Robinson OJ, Krimsky M, Lieberman L, Allen P, Vytal K, Grillon C. The translational neural circuitry of anxiety. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(12):jnnp-2019-321400. https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321400
10. Valença AM, Nardi AE, Nascimento I, Mezzasalma MA, Lopes FL, Zin W. Transtorno de pânico e tabagismo. Rev Bras Psiquiatr. 2001;23(4):229-32. https://doi.org/10.1590/S1516-44462001000400010

11. Farinha H, de Almeida JR, Aleixo AR, Oliveira H, Xavier F, Santos AI. Relação do tabagismo com ansiedade e depressão nos cuidados de saúde primários. Acta Med Port. 2013;26(5):523-30.

12. Molas S, DeGroot SR, Zhao-Shea R, Tapper AR. Anxiety and nicotine dependence: Emerging role of the habenulo-interpeduncular axis. Trends Pharmacol Sci. 2017;38(2):169-80. https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.11.001

13. Kenny PJ, Markou A. Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome. Pharmacol Biochem Behav. 2001;70(4):531-49. https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00651-7

14. Varani AP, Pedrón VT, Machado LM, Antonelli MC, Bettler B, Balerio GN. Lack of GABAB receptors modifies behavioural and biochemical alterations induced by precipitated nicotine withdrawal. Neuropharmacology. 2015;90:90-101. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.019

15. Varani AP, Balerio GN. GABAB receptors involvement in the effects induced by nicotine on anxiety-related behaviour in mice. Pharmacol Res. 2012;65(5):507-13. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.02.001

16. Weinberger AH. Nicotine withdrawal in U.S. smokers with current mood, anxiety, alcohol use, and substance use disorders. Drug Alcohol Depend. 2010;108(1-2):7-12. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.004

17. Picciotto MR, Brunzell DH, Caldarone BJ. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. Neuroreport. 2002;13(9):1097-106. https://doi.org/10.1097/00001756-200207020-00006

18. Castillo ARG, Recondo R, Asbahr FR, Manfro GG. Transtornos de ansiedade. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22(Suppl 2):20-3. https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000600006

19. Balbani APS, Montovani JC. Methods for smoking cessation and treatment of nicotine dependence. Rev Bras Otorrinolaringol. 2005;71(6):820-7. https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)31254-4

BioSCIENCE Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00007

Envelhecimento precoce pode estar relacionado com a Síndrome de Williams?

Can premature aging be related to Williams Syndrome?

Fernanda Ritt de Souza[1], Maria Eduarda Hammerschmidt[1], Gabriela van Erven[1], Julia Daniela de Sá[1], Evelyn Mazur[1], Liya Regina Mikami[1]

RESUMO

Introdução: A síndrome de Williams (SW) é condição genética rara, autossômica dominante causada por uma microdeleção heterozigótica em 7q11.23. Apresenta manifestações clínicas diversas, incluindo sintomas de envelhecimento precoce multissistêmicos, como o desenvolvimento precoce de doenças de idades mais avançadas. A haploinsuficiência do gene ELN, o estresse oxidativo, desencadeado pela superexpressão do gene NCF1 e disfunção mitocondrial, são apontados como responsáveis por manifestações ligadas ao envelhecimento.

Objetivo: Analisar aspectos clínicos e biológicos da síndrome de Williams relacionados ao envelhecimento precoce, buscando entender suas causas e mecanismos de ação.

Método: Trata-se de revisão narrativa, sendo utilizados 25 artigos obtidos nas bases de dados Scielo, PubMed, ProQuest e Google Acadêmico. Foram incluídos estudos publicados entre 1996 e 2024, nos idiomas português e inglês, utilizando os descritores "síndrome de Williams", "envelhecimento", "NCF1" e "ELN".

Resultado: Haploinsuficiência do gene ELN, aumento da angiotensina II, superexpressão do gene NCF1 e alterações na respiração celular mitocondrial nos portadores da síndrome de Williams geram estresse oxidativo, e consequentemente, envelhecimento precoce nos afetados. Os portadores da síndrome podem apresentar perda auditiva, puberdade e catarata precoces e desenvolvimento cognitivo prejudicado, manifestando transtorno de déficit de atenção e ansiedade.

Conclusão: O envelhecimento precoce na síndrome de Williams envolve manifestações multissistêmicas associadas à haploinsuficiência do gene ELN e à superexpressão do gene NCF1, que promovem estresse oxidativo e disfunção celular.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Williams. Envelhecimento. Elastina.

ABSTRACT

Introduction: Williams syndrome (WS) is a rare, autosomal dominant genetic condition caused by a heterozygous microdeletion in 7q11.23. It presents diverse clinical manifestations, including multisystemic premature aging symptoms, such as the early development of diseases typically associated with older age. The haploinsufficiency of the ELN gene, oxidative stress triggered by the overexpression of the NCF1 gene, and mitochondrial dysfunction are identified as key factors contributing to aging-related manifestations.

Objective: To analyze the clinical and biological aspects of Williams syndrome related to premature aging, aiming to understand its causes and mechanisms of action.

Method: This study is a narrative review, including 25 articles obtained from databases such as Scielo, PubMed, ProQuest, and Google Scholar. Studies published between 1996 and 2024 in Portuguese and English were included, using the descriptors "Williams syndrome," "aging," "NCF1," and "ELN."

Result: ELN gene haploinsufficiency, high angiotensin II levels, NCF1 gene overexpression, and alterations in mitochondrial cellular respiration in individuals with Williams syndrome lead to oxidative stress and, consequently, premature aging. Individuals with the syndrome may experience hearing loss, early puberty, early-onset cataracts, and impaired cognitive development, often manifesting attention deficit disorder and anxiety.

Conclusion: Premature aging in Williams syndrome involves multisystemic manifestations associated with the ELN gene haploinsufficiency and the NCF1 gene overexpression, which promote oxidative stress and cellular dysfunction.

KEYWORDS: Williams syndrome. Aging. Elastin.

Mensagem Central

A síndrome de Williams-Beuren ou síndrome de Williams é condição genética, de caráter autossômico dominante, multissistêmica e rara causada pela microdeleção heterozigótica de parte do braço longo do cromossomo 7, na região 7q11.23, envolvendo entre 21 e 28 genes. A maioria dos casos é de ocorrência esporádica, resultado de uma deleção de novo. Esta condição tem incidência estimada de 1:7500 e 1:20000 nascidos vivos, não havendo prevalência entre sexo e etnia ou determinada região geográfica. Este artigo pretende atualizar o conhecimento sobre a doença dando ênfase principalmente aos paraefeitos no seu desenvolvimento.

Perspectiva

O envelhecimento precoce na síndrome de Williams possui manifestações complexas e multissistêmicas, envolvendo mecanismos biológicos complexos de ação genética e biomolecular. As causas desse envelhecimento precoce ainda não são amplamente conhecidas, porém destaca-se o papel da haploinsuficiência do gene ELN e da superexpressão do gene NCF1 no aumento do estresse oxidativo e consequente redução de função dos tecidos e apoptose celular. Pesquisa contínua é essencial para compreender melhor os mecanismos subjacentes da síndrome e desenvolver intervenções que possam melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos afetados.

[1]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: fernandaritt08@gmail.com | Editor Associado: Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas

Como citar:
de Souza FR, Hammerschmidt ME, van Erven G, de Sá JD, Mazur E, Mikami LR. Envelhecimento precoce pode estar relacionado com a Síndrome de Williams? BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00007

CC BY

INTRODUÇÃO

A síndrome de Williams-Beuren ou síndrome de Williams (SW) é condição genética, de caráter autossômico dominante, multissistêmica e rara causada pela microdeleção heterozigótica de parte do braço longo do cromossomo 7, na região 7q11.23, envolvendo entre 21 e 28 genes. A maioria dos casos é de ocorrência esporádica, resultado de uma deleção de novo. Esta condição tem incidência estimada de 1:7500 e 1:20000 nascidos vivos, não havendo prevalência entre sexo e etnia ou determinada região geográfica.[1,2]

Embora os mecanismos de ação de todos os genes envolvidos não sejam amplamente conhecidos, as principais manifestações clínicas dos afetados estão ligadas à haploinsuficiência dos genes ELN, GTF2I, BAZ1B, LIMK1. Por afetar diversos genes, a síndrome desencadeia manifestações clínicas em quase todos os sistemas do corpo. Essas complicações variam de um afetado a outro e, também, podem surgir ou desaparecer com o passar do tempo.[3]

As principais complicações ocorrem nos sistemas endócrino, cardíaco e nervoso central; porém, também existem manifestações gastrointestinais, músculo esqueléticas e de outros sistemas do corpo. Os afetados costumam possuir déficit cognitivo moderado, transtornos de ansiedade e hipersociabilidade, o que caracteriza o perfil neurológico da síndrome. Outras características comumente encontradas são dismorfologia craniofacial (testa ampla, plenitude periorbital, lábios grandes e boca larga e problemas dentários (microdontia e ausência de dentes, hipoplasia do esmalte, má oclusão dentária), o que desencadeia fenótipo facial típico da SW.[3-5]

O diagnóstico dela costuma ser dado ao nascimento ou na primeira infância pela percepção de sinais e/ou sintomas sugestivos da condição nessas 2 faixas etárias, principalmente o dismorfismo facial. Porém, não há triagem neonatal específica. Embora o fenótipo facial característico facilite o diagnóstico na infância, não existem estudos significativos sobre sintomas e complicações da síndrome na idade adulta, visto que essas informações eram desconhecidas há pouco tempo, pois muitos afetados não chegavam à vida adulta. Com a melhora no tratamento e desenvolvimento de novos medicamentos, a expectativa de vida dos portadores se tornou muito similar à de indivíduos não afetados.[4]

Com o aumento da idade, passou-se a observar sinais multissistêmicos de envelhecimento precoce nos pacientes juntamente com manifestações precoces na adolescência e início da vida adulta com doenças características de idades avançadas, como catarata, diabete e enfisema. Observou-se acentuado declínio cognitivo e aumento do comprometimento do sistema digestório, endócrino, musculoesquelético e de outros sistemas afetados pela síndrome, da regulação do sono, possivelmente ligados às mudanças nos padrões de metilação de certos genes.[6]

As causas desse envelhecimento ainda não são amplamente compreendidas, sendo as principais relacionadas à haploinsuficiência do gene ELN e a intensificação do estresse oxidativo nos afetados. Essa haploinsuficiência desencadeia no comprometimento de tecidos ricos em fibras elásticas e consequentemente sinais de envelhecimento precoce, principalmente na pele e nos sistemas cardíacos e pulmonares. Enquanto isso, o aumento do estresse oxidativo ocorre pelo aumento da atividade NOX, por conta de aumento do composto angiotensina II e pela superexpressão do gene NCF1, que sofre aumento de seu número de cópias por polimorfismo com pseudogenes.[7]

Estudos sobre os sintomas da síndrome de Williams em adultos são escassos, sendo mais focados nos sinais clínicos já aparentes nas crianças na primeira infância. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo revisar os aspectos clínicos e biológicos na síndrome de Williams relacionados ao envelhecimento precoce, buscando compreender suas principais causas.

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa que utilizou artigos de revisão, metanálises, originais e de relato de caso em português e inglês, aplicando-se os seguintes descritores: Williams syndrome, Premature aging, Genetics e seus correspondentes em português. Foram utilizadas informações obtidas em artigos científicos dos bancos de dados: Scielo, PubMed, ProQuest e Google Acadêmico. Como critérios de inclusão foram utilizados artigos com enfoque em sintomas, envelhecimento, causa fisiopatológica e diagnóstico, publicados no período de 1996 a 2024, totalizando 25 trabalhos selecionados.

DISCUSSÃO

A síndrome de Williams (SW) é causada por uma microdeleção em 7q11.23, envolvendo principalmente o gene ELN, que codifica a tropoelastina - proteína precursora da elastina, responsável pela elasticidade dos tecidos, considerada proteína estrutural das fibras elásticas. Essa molécula age na flexibilidade e resistência de órgãos como a pele e articulações. Assim, a perda de função dessa proteína causa complicações, principalmente nos tecidos que possuem maior quantidade de fibras elásticas, como o cardiovascular, pulmonar e conjuntivo em regiões como divertículos vesicais e hérnias. Ainda, característica peculiar da síndrome é o desenvolvimento de envelhecimento precoce dos portadores, decorrente tanto da haploinsuficiência do gene ELN, quanto de outros mecanismos biológicos ainda não totalmente conhecidos. Esse envelhecimento se dá por características fenotípicas como envelhecimento de traços faciais e redução precoce da função dos tecidos.[4,8]

O recrutamento de adultos mais velhos com SW para pesquisas tem sido tarefa árdua, devido à incidência relativamente baixa da condição, além do baixo interesse dos familiares em deixar seu filho(a) participar de estudo cujo diagnóstico, prognóstico e tratamento já foram realizados na infância, pois estes não possuem boas expectativas sobre o avanço da doença. Para os pesquisadores, estudos sobre pacientes adultos com SW são de muito interesse, já que avaliam as alterações funcionais e de envelhecimento associadas

à idade, pois apresentam características que sugerem o envelhecimento precoce nos acometidos pela síndrome.[9]

Na região 7q11.23, deletada na SW, pelo menos 26 genes (MLXIPL, BAZ1B, STX1A, WTSF, GTF2L, FZD9, ELN, NCF1, LIMK1, ABHD11, ABHD11-AS1, BCL7B, BUD23, CLDN3, CLDN4, CLIP2, DNAJC30, EIF4H, FKBP6, FZD9, LAT2, METTL27, MIR590, MLXIPL, NSUN5 e GTF2IRD) já foram identificados; no entanto, suas contribuições individuais para os fenótipos dos pacientes ainda não estão completamente estabelecidas.[10] Até agora, apenas a deleção do gene ELN tem seu efeito bem esclarecido, sendo a heterozigose da variante em ELN necessária, porém não suficiente para causar, sozinha, a síndrome e todos os sintomas relacionados ao envelhecimento precoce. Outra causa já identificada, embora não completamente entendida, é a superexpressão do gene NCF1 e seu papel na intensificação do estresse oxidativo.[11]

Os sinais de envelhecimento acelerado nos pacientes se manifestam nos mais diversos sistemas do corpo. Entre os principais estão: catarata, aparecimento de cabelos grisalhos ainda durante a adolescência, redução da audição neurossensorial de alta frequência, perda de peso contínua, enfisema senil, além de redução considerável da memória episódica.[6]

Outras características desse envelhecimento são demência, perda auditiva progressiva e envelhecimento da pele, ligados aos danos causados pelo estresse oxidativo.[6] Ainda, há o desenvolvimento de diverticulose nas paredes dos cólons, diabete melito e hipertensão. Com o avanço da idade, os adultos também são propensos a contraturas articulares e hiperreflexia e, muitas vezes, tornam-se ainda mais instáveis na realização de tarefas motoras como subir ou descer escadas.[12]

Gagliardi et al.[13] em 2007, ao analisarem pacientes entre 3 e 14 anos, observaram que sintomas relacionados ao sistema cerebelar não mostraram mudança significativa entre as diferentes faixas etárias, e os sinais extrapiramidais leves tenderam a aumentar com o avanço da idade, ocorrendo aumento dos movimentos distônicos e involuntários. O estudo sugeriu a existência de disfunções neurológicas leves e complexas em todos os casos de pacientes com a síndrome em diferentes faixas etárias.[13]

É de conhecimento geral que o desenvolvimento cognitivo está prejudicado na SW. Concomitantemente, há deficiências nas habilidades relacionadas à compreensão verbal, planejamento, resolução de problemas e cognição espacial. Além disso, eles podem apresentar transtorno de déficit de atenção, hiperatividade (TDAH), ansiedade generalizada e transtornos afetivos.[14] Mesmo com estes déficits, o quociente de inteligência verbal médio dos pacientes entre 20 a 30 anos de idade é ligeiramente superior ao quociente de inteligência de desempenho médio. Entretanto, a partir dos 40 anos, esse quociente começa a deteriorar rapidamente, enquanto o de inteligência de desempenho médio continua a melhorar até aproximadamente 50 anos, quando então também começam a diminuir.[12]

Pober e Morris[15] em 2007 relataram haver atraso na aquisição de marcos motores e déficit na coordenação motora, sendo que o tônus muscular aumenta com a idade, e as crianças mais velhas desenvolvem limitação articular progressiva e hipertonia. Esses autores ainda relataram que a perda auditiva neurossensorial de alta frequência de leve a moderada está presente na maioria dos indivíduos com SW, possivelmente causada por disfunção coclear.

Ainda, Bódizs at al.[16,] 2014, relataram também que a prevalência de TAG (transtorno de ansiedade generalizada) na síndrome aumentou significativamente com a idade.[16] Os autores, ao estudarem adultos mais velhos com SW, observaram que eles desenvolveram declínios associados à idade no processamento explícito e, portanto, sendo importante entender os processos cognitivos provindos com o envelhecimento normal nos pacientes. Contudo, mais pesquisas são necessárias para se obter visão mais clara da robustez dos processos implícitos, especialmente pessoas em com a síndrome e em indivíduos com deficiência intelectual em geral.

Os perfis de memória de adultos apresentam alterações associadas à idade paralela àquelas observadas na população em geral. Com relação à memória explícita, os adultos apresentaram redução acentuada com o avanço da idade.[16] Contudo não se pode ainda determinar com certeza se a magnitude da mudança observada no desempenho de adultos com SW é consistente com o envelhecimento "normal" ou com a demência pré-clínica. O estudo de Axelsson et al.[17,] que analisou o sono de crianças com SW, indicou que os afetados pela síndrome apresentam problemas no sono durante toda a sua vida, porém mais presentes em bebês e crianças pequenas (6-12 anos). Algumas das complicações que surgem em idades menores (6-12 anos) e persistem até a idade adulta são: dispersão ao longo da noite, baixa qualidade de sono, mais tempo de sono nos estágios 3 e 4 e inquietação noturna (evidente pelos padrões respiratórios). Ainda, muitas crianças, adolescentes e adultos jovens (17-35 anos) com SW queixam-se de sonolência durante o dia, o que persiste ao longo da vida. Adolescentes, em especial, apresentam desconforto noturno nas pernas e crianças menores, quando comparadas às crianças típicas, apresentam maior incidência de episódios de dispersão e consequente agitação noturna, demorando para adormecer. Contudo estes sintomas não são tão comuns em outras faixas etárias de indivíduos afetados. Certa discrepância nos escores de desenvolvimento fonológico das crianças afetadas comparadas com normais pode estar ligada também à qualidade do sono.[17]

A puberdade avançada é caracterizada por processos atípicos de neurodesenvolvimento na SW, uma vez que os atrasos na diminuição da profundidade do sono, dependente da idade, não estão em sintonia com as alterações hormonais inerentes à puberdade. A origem deste padrão anormal de desenvolvimento/envelhecimento dos indivíduos com SW pode surgir de processos compensatórios do aumento da vigília e da diminuição da eficiência do sono. As possíveis consequências neurocognitivas desta aparente desarmonia no desenvolvimento devem ser foco de investigação específica em futuro próximo. Em suma,

a lista de funções corporais e sinais anatômicos que refletem o envelhecimento levemente acelerado pode ser complementada com o comprometimento prematuro do sono, caracterizado por reduções aceleradas na eficiência do sono.[16]

Nos indivíduos com SW, há manifestação também de hipersensibilidade e angústia em resposta a sons selecionados (chamados hiperacusia ou fonofobia); além disso, a voz é tipicamente descrita como rouca e/ou grave, outro achado presumivelmente atribuído à deficiência de elastina (especificamente das cordas vocais, neste caso).[15]

Cherniske et al.[18] em 2004, ao estudarem 20 portadores da síndrome, entre 30 e 51 anos de idade, observaram que todos possuíam problemas visuais, incluindo estrabismo e catarata. Anormalidades cardiovasculares foram relatadas em 70% indivíduos, sendo que a estenose aórtica supravalvar esteve presente em aproximadamente 93%; além disso 60% apresentavam hipertensão. Ainda, 50% indivíduos tinham níveis elevados de PTH, porém a função tireoidiana de 75% pacientes era considerada normal; 75% dos indivíduos apresentavam padrão semelhante de perda auditiva neurossensorial de altas frequências; 65% tinham níveis de ansiedade moderada a grave e 15% ansiedade leve ou subclínica.

As causas desses sinais multissistêmicos de envelhecimento não são ainda amplamente conhecidas, porém se sabe que a SW leva à alterações na regulação do estado de oxidação-redução (redox) pela haploinsuficiência de ELN e à superexpressão do gene NCF1 que codifica a proteína p47phos, reguladora de membros da família NOX presentes na vasculatura. Alterações no estado redox são capazes de gerar estresse oxidativo nas células e tecidos dos afetados, de modo que o excesso de radicais livres, sem que haja antioxidante suficiente, desencadeia inflamação, sinalização celular alterada e dano oxidativo.[19]

O estresse oxidativo, portanto, ocorre no desbalanço entre o anabolismo de compostos oxidantes e o sistema de defesa antioxidante e quando há produção excessiva de espécies reativas de oxigênio. Isto pode levar a graves consequências, como necrose tecidual e apoptose celular, determinando maior predisposição ao envelhecimento celular, à carcinogênese, ao aumento do desenvolvimento de doenças autoimunes e à menor quantidade de massa muscular. Contudo, o papel do estresse oxidativo é menos nela conhecido do que em outras doenças genéticas.[19]

Micangeli et al.[19] em 2022, relataram correlação entre a insuficiência de elastina na SW e doenças cardiovasculares e respiratórias. Para o sistema cardiovascular, o maior impacto das espécies reativas de oxigênio parece estar relacionado a predisposição na hipertensão, já que a elastina é um componente crucial da parede vascular, proporcionando recuo aos vasos elásticos.

Na SW ocorre a haploinsuficiência do gene ELN, de modo que uma única cópia do gene não consiga suprir a necessidade de tropoelastina do organismo. Assim, a produção de fibras elásticas é prejudicada. Estas permitem distensão a tecidos que sofrem deformações repetidamente, como vasos sanguíneos, pele e pulmão, por exemplo. A elastina é o componente principal das fibras elásticas; dessa forma, síndromes que impactam na produção de elastina afetam diretamente a função dessas fibras. Essa alteração está amplamente ligada a problemas cardíacos, ao envelhecimento da pele e a problemas pulmonares, visto que a elastina é responsável por manter a elasticidade e resistência desses tecidos.[20]

Pacientes com SW têm características vasculares semelhantes aos pacientes com estenose aórtica supravalvar (EASV), mas possuem outros fenótipos devido a deleção de outros genes. Pacientes com mutações SW/SVAS depositam menos elastina total, mas as fibras elásticas geralmente parecem normais, porém menos organizadas. 21 Acerca de alterações vasculares, um estudo realizado por Brengle et al.[22] em 2023 com ratos, mostrou mudanças na estrutura vascular relacionada a haploinsuficiência do gene ELN. Houve aumento do número de células musculares lisas, rigidez vascular e consequente aumento da pressão arterial.

A hipertensão arterial é mais prevalente em indivíduos com a síndrome em comparação com indivíduos não afetados, e sua etiologia é multifatorial, possivelmente devido à haploinsuficiência da elastina. Ainda, presumivelmente, devido à haploinsuficiência do gene ELN, cerca de 50% dos adultos afetados apresentam constipação crônica, o que gera maior probabilidade do desenvolvimento de diverticulose antes da velhice (cerca de 60 anos).[15] Os autores, também, mostraram que a insuficiência da elastina leva ao aumento da rigidez das grandes artérias. Assim, os camundongos atingiram dilatação máxima em pressões mais baixas que aqueles que possuíam os 2 genes da elastina. O estudo mostra que as alterações de pressão ocorreram devido ao gene da elastina independentemente do aumento dos níveis de renina plasmática e ativação do sistema renina-angiotensina, apesar dos níveis elevados de renina contribuírem para a hipertensão sistólica e diastólica.[22]

Também, em relação à deficiência de elastina, Gagliardi et al.[13] em 2007, relataram envelhecimento acelerado nas características faciais e somáticas nos pacientes estudados, além de tolerância alterada à glicose e diminuição da densidade mineral óssea, sendo que essa deficiência de fibras elásticas desencadeia na perda de elasticidade da pele e na formação precoce de rugas.

No sistema respiratório, indivíduos com SW com ELN haploinsuficiente podem ser mais predispostos ao desenvolvimento precoce do enfisema pulmonar, já que a elastina é componente chave das fibras elásticas no pulmão.[6]

O gene NCF1 também está presente na região deletada na SW. No entanto, há alteração em seu número de cópias nos afetados, podendo ter de 1 a 4 cópias desse gene. Isso ocorre, pois ao lado da região deletada, há regiões com baixo número de cópias de genes, incluindo o NCF1 e 2 de seus pseudogenes - NCF1B e NCF1C -, que diferem deste pela ausência de 2 pares de base no início do exon 2. Assim, pode ocorrer polimorfismo em que há a conversão do gene com

seus pseudogenes, desencadeando superexpressão do gene NCF1. Essa instabilidade genômica é atribuída à localização do gene e de seus pseudogenes e favorece rearranjos cromossômicos.[23,24]

O NCF1 é responsável pela produção da proteína p47phox, que regula a ativação do NADPH (complexo enzimático envolvido na criação de espécies reativas de oxigênio). Desse modo, enquanto a heterozigose desse gene leva à redução desse processo pela diminuição significativa da proteína codificada, aumento no número de cópias do NCF1 está ligado à intensificação do estresse oxidativo em função da maior produção de ERO. O aumento do número de cópias do gene NCF1 gera aumento da atividade NOX do indivíduo e aumento da expressão da p47phox, gerando superexpressão desse gene.[7,23]

Ainda, a haploinsuficiência de elastina desencadeia em rigidez vascular e fragmentação de fibras elásticas, favorecendo aumento da pressão arterial. análise feita por Kozel et al.[23] em 2015 com 103 portadores de SW verificaram, por meio de comparação entre a velocidade da onda de pulso nos vasos em indivíduos comuns (com diabete, hipertensão e aqueles com uso de medicamentos anti-hipertensão) e em indivíduos afetados pela síndrome, aumento da rigidez vascular nos afetados. A velocidade da onda de pulso era maior naqueles que possuíam 2 ou mais cópias do gene NCF1 quando comparada àqueles que possuíam apenas 1 cópia. Desse modo, foi possível identificar que 1 única cópia deste gene confere proteção contra hipertensão, enquanto 2 ou mais favoreciam o desenvolvimento da condição. Ou seja, um número reduzido do gene NCF1 confere não apenas menor estresse oxidativo, mas também proteção contra maior risco de hipertensão na SW.[23,25]

A rigidez vascular e o estreitamento dos vasos predispõem à elevação da angiotensina II, que atua na regulação da pressão arterial. A rigidez dos vasos normalmente ocorre com o envelhecimento e é maior em diabéticos e hipertensos; porém, na SW é mais favorecida e intensa devido à haploinsuficiência do gene.[23,25]

A haploinsuficiência da elastina desencadeia aumento da rigidez da parede dos vasos sanguíneos, aumentando também a pressão sanguínea. Isso desencadeia aumento da angiotensina II e ativação do NADPH. O estresse oxidativo e a resposta das células à angiotensina II depende do número de cópias do gene NCF1.[6,7,23]

Já, um número reduzido de cópias de NCF1 está relacionado ao menor risco de hipertensão e menor estresse oxidativo, mesmo com a rigidez vascular causada pela deficiência de elastina. Assim, o dano celular é diminuído, porém ainda existe e também desencadeia as características de envelhecimento precoce, mesmo que mais lentamente e controlado. O aumento do estresse oxidativo gera danos celulares, apoptose e perda de função celular, causando sintomas de envelhecimento precoce multissistêmicos.[7,23]

Observa-se ainda, disfunção mitocondrial que também colabora ao aumento do dano oxidativo. Por conta da haploinsuficiência do gene ELN, os fibroblastos dos indivíduos afetados apresentam alterações na capacidade de respiração basal, de modo que há diminuição da produção de ATP e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio. Esta disfunção pode ter sua origem na deleção do gene DNAJC30, também presente na região crítica deletada e está envolvida principalmente com danos no pulmão, perturbações da homeostase celular e mitofagia associada à doença crônica pulmonar e ativação de vias de necrose e apoptose celular.[20]

A disfunção mitocondrial pode também estar relacionada com problemas no desenvolvimento do cérebro. Características das mitocôndrias dos pacientes mostram que a integridade dos supercomplexos de fosforilação oxidativa e dos dímeros de ATP-sintase estão diminuídos na SW.[20]

CONCLUSÃO

O envelhecimento precoce na síndrome de Williams possui manifestações complexas e multissistêmicas, envolvendo mecanismos biológicos complexos de ação genética e biomolecular. As causas desse envelhecimento precoce ainda não são amplamente conhecidas, porém destaca-se o papel da haploinsuficiência do gene ELN e da superexpressão do gene NCF1 no aumento do estresse oxidativo e consequente redução de função dos tecidos e apoptose celular. Pesquisa contínua é essencial para compreender melhor os mecanismos subjacentes da síndrome e desenvolver intervenções que possam melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos afetados.

Contribuição dos autores
Fernanda Ritt de Souza: Conceituação
Maria Eduarda Hammerschmidt: Análise formal
Gabriela van Erven: Investigação
Liya Regina Mikami: Metodologia
Julia Daniela de Sá: Administração do projeto
Evelyn Mazur Redação: (esboço original)
Liya Regina Mikami: Redação (revisão e edição)

REFERÊNCIAS

1. Rech A, Rinaldi IC, Marega T. Restorative treatment in patient with Williams Syndrome: case report. Revista Gaúcha de Odontologia. 2022;70:e20220026. https://doi.org/10.1590/1981-86372022002620200155
2. Michele Moreira Nunes. Avaliação do funcionamento cognitivo de pacientes com Síndrome de Williams-Beuren. 2011
3. Stanley TL, Leong AL, Pober BR. Growth, Body Composition, and Endocrine Issues in Williams Syndrome. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity. 2021;28(1):64-74. https://doi.org/10.1097/med.0000000000000588.
4. Kozel BA, Barak B, Kim CA, Mervis CB, Osborne LR, Porter M, et al. Williams Syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(1):42. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00276-z.
5. Morris CA, Braddock SR, Council on Genetics. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. Pediatrics. 2020;145(2):e20193761. https://doi.org/10.1542/peds.2019-3761
6. Ferrari M, Stagi S. Oxidative Stress in Down and Williams-Beuren Syndromes: An Overview. Molecules. 2021;26(11):3139. https://doi.org/10.3390/molecules26113139
7. Del Campo M, Antonell A, Magano LF, Muñoz FJ, Flores R, Bayés M, et al. Hemizygosity at the NCF1 Gene in Patients with Williams-Beuren Syndrome Decreases Their Risk of Hypertension. The American Journal of Human Genetics. 2006;78(4):533–42. https://doi.org/10.1086/501073
8. ELN gene: MedlinePlus Genetics. medlineplus.gov. Available from: https://medlineplus.gov/genetics/gene/eln/

9. Krinsky-McHale SJ, Kittler P, Brown WT, Jenkins EC, Devenny DA. Repetition Priming in Adults With Williams Syndrome: Age-Related Dissociation Between Implicit and Explicit Memory. American Journal on Mental Retardation. 2005;110(6):482-96. https://doi.org/10.1352/0895-8017(2005)110[482:rpiaww]2.0.co;2

10. MedlinePlus. Williams syndrome: MedlinePlus Genetics. medlineplus.gov. 2022. Available from: https://medlineplus.gov/genetics/condition/williams-syndrome/

11. Topázio BA. Estudo genético e clínico da Síndrome de Williams-Beuren em pacientes do nordeste brasileiro. Ibict.br. 2016. Available from: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFBA-2_15ea9b3c1b1eb962577bbb676f7d7ae7

12. Sauna-aho O, Bjelogrlic-Laakso N, Sirén A, Kangasmäki V, Arvio M. Cognition in adults with Williams syndrome—A 20-year follow-up study. Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2019;7(6):e695. https://doi.org/10.1002/mgg3.695

13. Gagliardi C, Martelli S, Burt MD, Borgatti R. Evolution of Neurologic Features in Williams Syndrome. Pediatric Neurology. 2007;36(5):301–6. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.001

14. Elison S, Stinton C, Howlin P. Health and social outcomes in adults with Williams syndrome: Findings from cross-sectional and longitudinal cohorts. Research in Developmental Disabilities. 2010;31(2):587–99. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.12.013

15. Pober BR, Morris CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams–Beuren syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2007;145C(3):280–90. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30139

16. Bódizs R, Gombos F, Gerván P, Szőcs K, Réthelyi JM, Kovács I. Aging and sleep in Williams syndrome: Accelerated sleep deterioration and decelerated slow wave sleep decrement. Research in Developmental Disabilities. 2014;35(12):3226–35. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.07.056

17. Axelsson EL, Hill CM, Sadeh A, Dimitriou D. Sleep problems and language development in toddlers with Williams syndrome. Research in Developmental Disabilities. 2013;34(11):3988–96. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.018

18. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. American Journal of Medical Genetics. 2004;131A(3):255–64. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30400

19. Micangeli G, Menghi M, Profeta G, Tarani F, Mariani A, Petrella C, et al. The Impact of Oxidative Stress on Pediatrics Syndromes. Antioxidants. 2022;11(10):1983–3. https://doi.org/10.3390/antiox11101983

20. Shek N, Choy AM, Lang CC, Miller BE, Tal-Singer R, Bolton CE, et al. Accelerated elastin degradation by age-disease interaction: a common feature in age-related diseases. NPJ Aging. 2024;10(1):1–4. https://doi.org/10.1038/s41514-024-00143-7

21. Duque Lasio ML, Kozel BA. Elastin-driven genetic diseases. Matrix Biology. 2018;71-72:144–60. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.021

22. Brengle BM, Lin M, Roth RA, Jones KD, Wagenseil JE, Mecham RP, et al. A new mouse model of elastin haploinsufficiency highlights the importance of elastin to vascular development and blood pressure regulation. Matrix Biology. 2023;117:1–14. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2023.02.003

23. Kozel BA, Danback JR, Waxler JL, Knutsen RH, de las Fuentes L, Reusz GS, et al. Williams Syndrome Predisposes to Vascular Stiffness Modified by Antihypertensive Use and Copy Number Changes in NCF1. Hypertension. 2014;63(1):74–9. https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.02087

24. Raimondi F, Siow KM, Wrona D, Fuster-García C, Pastukhov O, Schmitz M, et al. Gene editing of NCF1 loci is associated with homologous recombination and chromosomal rearrangements. Communications Biology. 2024;7(1):1291. https://doi.org/10.1038/s42003-024-06959-z

25. Pezet M, Jacob MP, Escoubet B, Gheduzzi D, Tillet E, Perret P, et al. Elastin Haploinsufficiency Induces Alternative Aging Processes in the Aorta. Rejuvenation research. 2008;11(1):97–112. https://doi.org/10.1089/rej.2007.0587

BioSCIENCE Artigo Original
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00008

Análise crítica da ingestão de cálcio em gestantes com gravidez de alto risco

Critical analysis of the calcium intake in pregnant women with high-risk pregnancy

Mariana de Souza Bissoli[1], Nathalia Arndt Costa[1], Viviane Dombroski[1], Naiara Bozza Pegoraro[1], Arthur Rodrigues Caetano de Sousa[1], Jan Pawel Andrade Pachnicki[1]

RESUMO

Introdução: A pré-eclâmpsia é síndrome multifatorial da gravidez caracterizada por aumento da pressão arterial a partir das 20 semanas de gestação, podendo estar associada ou não à proteinúria ou lesão de órgãos-alvo. Estudos apontam que a deficiência de cálcio na dieta atua como importante fator contribuinte, e sua ingestão adequada pode reduzir a incidência de pré-eclâmpsia.

Objetivo: Verificar se gestantes atendidas ambulatorialmente ingerem a quantidade diária recomendada de cálcio, traçar seu perfil sociodemográfico e estimar a população de risco.

Método: Estudo observacional, transversal e prospectivo, realizado por meio da aplicação de questionário sobre consumo de alimentos ricos em cálcio, para estimativa da quantidade ingerida, em gestantes atendidas em ambulatório de obstetrícia.

Resultado: Foram incluídas 381 gestantes, com média de idade de 29,29 anos, e 52 foram diagnosticadas com pré-eclâmpsia durante a gravidez. Em relação à ingestão de cálcio, obteve-se média de 282,9 mg/dia. O consumo médio dele por faixa de renda familiar mensal foi de 219,82 mg na faixa mais baixa e 301,86 mg na mais alta, mas sem diferença significativa (p = 0,36) entre a ingestão média diária de cálcio entre as faixas salariais.

Conclusão: As gestantes analisadas não ingeriam a quantidade recomendada de cálcio, demonstrando a importância da educação em saúde principalmente às gestantes de alto risco, pois o cálcio é nutriente reconhecidamente importante na prevenção da pré-eclâmpsia.

PALAVRAS-CHAVE: Gravidez de alto risco. Pré-eclâmpsia. Deficiência de cálcio.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a multifactorial syndrome of pregnancy characterized by increased blood pressure from 20 weeks of gestation, which may or may not be associated with proteinuria or target organ damage. Studies indicate that dietary calcium deficiency acts as an important contributing factor, and adequate calcium intake can reduce the incidence of preeclampsia.

Objective: To determine whether pregnant women seen in outpatient clinics consume the recommended daily amount of calcium, to determine their sociodemographic profile, and to estimate the population at risk.

Method: This observational, cross-sectional, prospective study was conducted by administering a questionnaire on the consumption of calcium-rich foods to estimate the ingested amount in pregnant women seen in an obstetrics outpatient clinic.

Result: A total of 381 pregnant women were included, with a mean age of 29.29 years, and 52 were diagnosed with preeclampsia during pregnancy. Regarding calcium intake, the average was 282.9 mg/day. The average consumption by monthly family income bracket was 219.82 mg in the lowest bracket and 301.86 mg in the highest, but there was no significant difference (p = 0.36) between the average daily calcium intake across salary brackets.

Conclusion: The pregnant women analyzed did not consume the recommended amount of calcium, demonstrating the importance of health education, especially for high-risk pregnant women, as calcium is a nutrient recognized as important in preventing preeclampsia.

KEYWORDS: High-risk pregnancy. Pre-eclampsia. Calcium deficiency.

Mensagem Central

A baixa ingestão de cálcio pode provocar hipertensão arterial por meio do estímulo ao PTH ou renina, aumentando a concentração intracelular do mineral nas fibras musculares provocando vasoconstrição. Dessa forma, a suplementação de cálcio altera o fluxo sanguíneo uteroplacentário, diminuindo a resistência das artérias uterinas e umbilicais e prevenindo dano endotelial comum na pré-eclâmpsia

Perspectiva

Mesmo não sendo encontradas diferenças na quantidade de cálcio ingerido por meio da correlação entre as características maternas, como nível socioeconômico e diagnóstico da pré-eclâmpsia, a suplementação de cálcio é estratégia eficaz para reduzir a sua incidência e gravidade, mostrando-se interessante pensar em suplementação universal do cálcio na gestação, a exemplo do que se faz com o ferro. A propagação de educação em saúde para esse público, principalmente gestantes de alto risco, impactará positivamente no que as gestantes compreendem da pré-eclâmpsia e na forma de como elas aceitam e cumprem as recomendações para sua prevenção.

[1]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: janpawel@uol.com.br | Editor Associado: Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho

Como citar:
Bissoli MS, Costa NA, Dombroski V, Pegoraro NB, de Sousa ARC, Pachnicki JPA. Análise crítica da ingestão de cálcio em gestantes com gravidez de alto risco.. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00008

CC BY

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia consiste em síndrome multifatorial, dependente da atividade inflamatória causando impacto em diversos componentes sistêmicos. O diagnóstico, realizado após a 20ª semana de gestação em gestante previamente normotensa, é feito a partir da associação da hipertensão arterial à proteinúria ou lesão de órgãos-alvo (disfunção hepática, lesão renal, edema pulmonar, entre outros).[1]

A baixa ingestão de cálcio pode provocar hipertensão arterial por meio do estímulo ao PTH ou renina, aumentando a concentração intracelular do mineral nas fibras musculares provocando vasoconstrição. Dessa forma, a suplementação de cálcio altera o fluxo sanguíneo uteroplacentário, diminuindo a resistência das artérias uterinas e umbilicais e prevenindo dano endotelial comum na pré-eclâmpsia (PE).[2]

Dessa forma, torna-se impossível a dissociação entre o atual cenário de insegurança alimentar brasileira, em que [55,2]% da população encontra-se em algum grau de insegurança alimentar - que inclui desde a fome franca até o ingerir de alimentos de baixa quantidade em nutrientes - com alterações de direitos humanos e alto impacto na saúde materna.[3] A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008/2009, trouxe dados que indicavam a ingestão insuficiente de cálcio em todo o país, com consumo ainda menor pelos indivíduos com menores níveis socioeconômicos e de escolaridade.[4]

Sendo assim, a falta de rastreio quanto à ingestão de cálcio durante a gestação, bem como o não estabelecimento da suplementação de cálcio para gestantes com baixa ingestão como política pública para prevenção de PE, corrobora para a manutenção da taxa de mortalidade materna, visto que a PE é a segunda maior causa de morte materna no Brasil, atingindo principalmente mulheres negras de 20-29 anos, e que pode ter seu agravamento provindo da ingestão inadequada.[5]

Em decorrência disso, também há sobrecarga do Sistema Único de Saúde (SUS) implicando em maior gastos, uma vez que o tratamento dessa condição demanda recursos humanos, estruturais e, consequentemente, financeiros. Como apontado por pesquisa, tem-se que a deficiência de cálcio pode gerar a ocorrência de 144.941 casos de PE por ano no Brasil, o que significa custo anual de aproximadamente R$ 203.659.371,00.[6]

O objetivo deste estudo foi verificar se as gestantes atendidas no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil, ingerem a quantidade de cálcio diária recomendada, traçar o seu perfil sociodemográfico e estimar a população de risco para PE com sinais de gravidade através de fator de proteção previamente conhecido.

MÉTODO

Trata-se de estudo observacional, transversal e prospectivo, feito a partir da aplicação de questionário sobre a ingestão de alimentos ricos em cálcio, para estimativa da quantidade ingerida, em gestantes atendidas no ambulatório de obstetrícia do hospital. Os critérios de inclusão foram gestantes, em qualquer idade gestacional, de 16-45 anos atendidas no ambulatório. Foram excluídas pacientes em seguimento para osteoporose ou doenças que alterassem o metabolismo do cálcio.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba PR, Brasil, protocolado parecer na Plataforma Brasil com o número 58327622.8.0000.0103 e registrado com a CAAE. Por ser prospectivo houve a necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aplicado às gestantes maiores de 18 anos e o Termo de Anuência Livre e Esclarecida (TALE) aplicado às gestantes com 16-17 anos.

A pesquisa foi realizada através de questionário sobre a ingestão diária de alimentos ricos em cálcio, adaptado de Coutinho[7], que abrangia os principais alimentos ricos em cálcio da dieta da população brasileira e suas quantidades ingeridas durante o dia. Ainda, foi incluído questionário sociodemográfico traduzido e adaptado de Castro e Frías[8], que continha nome completo, data de nascimento, estado civil, escolaridade, número de filhos vivos, ocupação, profissão, renda mensal, e ambiente residencial. Os questionários e o TCLE/TALE foram aplicados de forma presencial pelos participantes da pesquisa por meio da plataforma Google Formulários nos dias de funcionamento do ambulatório, com tempo previsto de preenchimento de 10 min, sendo que todo o processo ocorreu em ambiente privado e silencioso, a fim de evitar constrangimentos.

Além disso, a pesquisa utilizou tabela nutricional que continha a quantidade de cálcio em cada alimento descrita no questionário adaptado de Coutinho[7] de preenchimento pelos próprios pesquisadores após feita a coleta de dados no ambulatório.

O cálculo da quantidade de cálcio em cada alimento foi realizado de acordo com os dados fornecidos pela Tabela Brasileira de Composição de Alimentos[9], sendo a quantidade estimada em 100 g de cada produto. Os seguintes alimentos foram avaliados na pesquisa: leite integral 107,34 mg, desnatado 103,69 mg, semidesnatado 103,69 mg, queijo minas 1020 mg, queijo muçarela 774,54 mg, queijo prato 802,19 mg, ricota 253,34 mg, iogurte 207,04 mg, creme de leite 82,73 mg, manteiga 5,78 mg, sardinha 198,21 mg e gema de ovo 117,40 mg. Também foram necessários a densidade de alguns alimentos como leite semidesnatado 1,027 g/mL, integral 1,032 g/mL, desnatado 1,035 g/mL, iogurte 1,028 g/mL, e creme de leite 0,99 g/mL, já que a pesquisa quantificou em mililitros a ingestão das gestantes.

Os contatos dos autores ficaram disponíveis no ambulatório e compartilhados nos grupos sociais dos integrantes do serviço. A partir disso, por busca ativa e voluntária, as participantes puderam participar do estudo e realizar a entrevista.

Análise estatística

Os dados coletados foram estudados por meio dos testes Anova e Qui-Quadrado e valores de p abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADO

Do universo de 384 respostas, 381 preencheram todos os critérios de inclusão e 3 pelo menos 1 dos critérios. O perfil sociodemográfico (Tabela 1) aponta a média de idade de 29,29±6,41 anos, sendo que não houve diferença significativa ao comparar a médias entre as que tinham e não tinham diagnóstico de PE, sendo respectivamente 29,77 e 29,21 anos.

Quanto à cor/etnia autodeclarada, obteve-se 14 (3,67%) amarelas, 196 (51,44%) brancas, 130 (34,12%) pardas, 37 (9,71%) pretas e 4 (1,05%) optaram por não declarar. O estado civil preponderante foi casada com 205 respostas (53,81%); divorciada com 14 (3,67%), solteira 161 (42,26%) e viúva com 1 resposta (0,26%). Em relação à escolaridade, obteve-se ensino fundamental incompleto com 19 (4,99%), completo com 28 (7,35%), médio incompleto 38 (9,97%), médio completo 189 (49,61%), superior incompleto 47 (12,34%), superior completo 59 (15,49%), sem escolaridade 1 (0,26%). No tocante à ocupação aposentada obteve n=1 (0,26%), ,autônoma/profissional liberal n=58 (15,22%), desempregada n=39 (10,24%), do lar n=87 (22,83%), empregada com carteira assinada n=152 (39,90%), empregada sem carteira assinada n=42 (11,02%), pensionista n=2 (0,52%).

Os dados coletados referentes à renda mensal familiar em salários mínimod apontaram que 25 (6,56%) referiram renda menor à 1 (<R$1212,00), 114 (29,92%) entre 1 e 1,5 (R$1212,00 - 1818,00), 207 (54,33%) entre 2 e 5 (R$2424,00 - 6060,00), 32 (8,40%) entre 6 e 10 (R$6060,00 - 12.120,00) e apenas 3 (0,79%) renda maior de 10 salários mínimos (+R$12.120,00).

Ademais, foi relatado ausência de filhos nascidos-vivos por 145 (38,06%), 125 (32,81%) 1 nascido-vivo, 74 (19,42%) 2 nascidos-vivos, 26 (6,82%), 3 nascidos-vivos, 8 (2,10%) 4 nascidos-vivos, 2 (0,52%) 5 nascidos-vivos e 1 (0,26) relatou 6 filhos nascidos-vivos. Sendo assim, média foi de 1,05±1,09 filhos nascidos-vivos.

Em relação à quantidade de habitantes por domicílio, o estudo obteve média de 3,21±1,20. O último item relativo ao aspecto sociodemográfico foi o referente à área de habitação, sendo que 4 (1,05%) referiram habitar em áreas rurais e 377 (98,95%) áreas urbanas.

Quanto ao diagnóstico da doença, 52 apresentaram PE na gestação atual e 329 não o tiveram até o momento da entrevista. Além disso, 58 pacientes (15,22%) referiram diagnóstico de PE em gestação anterior, 320 (83,99%) negaram a presença desse diagnóstico e 3 (0,79%) não souberam dizer. Ao estabelecer a comparação entre os grupos com e sem PE atual e anterior, obteve-se que 23 (6,04%) das entrevistadas tinham o diagnóstico anteriormente e na gestação atual, 35 (9,19%) PE anterior, mas não na gestação atual, 29 (7,61%) não apresentaram PE em gestação anterior, mas obtiveram o diagnóstico na atual, 291 (76,38%) não tinham diagnóstico anterior ou atualmente e 3 (0,79%) não souberam se houve esse diagnóstico anteriormente, mas não o tem na gestação atual.

TABELA 1 — Perfil sociodemográfico das pacientes

Média de idade	29,29 ±6,41	%
Cor/etnia		
Amarela	14	3,67
Branca	196	51,44
Parda	130	34,12
Preta	37	9,71
Não declarada	4	1,05
Estado civil		
Casada	205	53,81
Divorciada	14	3,67
Solteira	161	42,26
Viúva	1	0,26
Escolaridade		
Ensino fundamental incompleto	19	4,99
Ensino fundamental completo	28	7,35
Médio incompleto	38	9,97
Médio completo	189	49,61
Superior incompleto	47	12,34
Superior completo	59	15,49
Sem escolaridade	1	0,26
Ocupação		
Aposentada	1	0,26
Autônoma/profissional liberal	58	15,22
Desempregada	39	10,24
Do lar	87	22,83
Empregada com carteira	152	39,90
Empregada sem carteira	42	11,02
Pensionista	2	0,52
Renda mensal familiar		
<1 salário-mínimo (<R$1212,00)	25	6,56
1-1,5 salários-mínimos (R$1212,00 - 1818,00)	114	29,92
2-5 salários-mínimos (R$2424,00 - 6060,00)	207	54,33
6-10 salários-mínimos (R$6060,00 - 12.120,00)	32	8,40
+10 salários-mínimos (+R$12.120,00)	3	0,79
Média de filhos nascidos vivos	1,05 (±1,09)	
Média de pessoas por residência	3,21 (±1,2)	
Ambiente de residência		
Rural	4	1,05
Urbano	377	98,95

Ao comparar as idades entre gestantes com e sem PE atual, obteve-se média de idade com o diagnóstico atualmente de 29,77±6,57 anos, enquanto a média e desvio-padrão daquelas sem o diagnóstico atual foram respectivamente de 29,21±6,44, sendo que não houve diferença significativa entre os grupos.

No tocante à ingestão de cálcio obteve-se média de 282,9±255,96 mg/dia. Ao avaliar cada alimento questionado, observou-se que a ingestão diária média de leite foi de 171,62 ml (±187), sendo que 279 (73,22%) das entrevistadas consumiam leite integral, 22 (5,77%) leite semidesnatado e 15 (3,93%) leite desnatado e 65 (17,06%) não ingeriam tipo algum de leite, sendo a média diária de cálcio ingerida pelas gestantes no leite 190 mg.

A ingestão diária de queijo muçarela/prato obtida foi de 15,93 g (±22,8) e a média de cálcio diária foi 0,12 mg (±0,18), sendo que 136 (35,69%) não ingeriam esse tipo de alimento. Quanto ao queijo minas/ricota, percebeu-se ingestão diária média de 2,98 g (±11,72) e de 0,0221 mg (±0,0871) de cálcio nessa ocasião, porém apenas 58 (15,22%) das entrevistadas consumiam esse tipo de queijo.

Além disso, 161 (42,25%) pacientes consumiam iogurte natural, com média diária de 37,58 ml (±65,7) e

ingestão média diária de cálcio de 80,23 mg (±140,24). Apenas 95 (24,93%) utilizavam leite condensado, com ingestão média de 2,84 ml/dia (±8,4) e a média de obtenção de cálcio por esse alimento diariamente foi de 9,05 mg (±26,8);152 (39,89%) das entrevistadas relataram ingerir creme de leite, sendo consumo médio diário de 4,04 ml (±7,95) e, consequentemente de 3,31 mg (±6,51) cálcio/dia.

Em relação à manteiga, 182 (47,76%) não utilizavam o alimento, sendo o consumo médio diário de 8,31 g (±12,13) e 0,00048 mg (±0,0007) de cálcio por esse alimento. Quanto à sardinha, 327 (85,82%) entrevistadas, não a utilizavam em suas refeições, sendo consumo médio diário de 5,28 g (±19,12) do alimento e obtenção média de cálcio por meio dele de 0,02 mg (±0,075) por dia; 134 (35,17%) das gestantes não consumiam gema de ovo cozida, e as médias de sua ingestão diária era de 129,25 g (±2310,79) e de cálcio por meio do consumo de gema de 0,14 mg (±2,64).

TABELA 2 — Ingestão diária de cálcio

Cálcio ingerido diária total (mg)	
Média	282,90
Mediana	238,58
DP	255,96
n	381,00
mg de cálcio ingerido por alimento	
Leite	
Média	190,00
Mediana	138,37
DP	206,29
Queijo muçarela/prato	
Média	0,12
Mediana	0,03
DP	0,18
Queijo minas/ricota	
Média	0,0221
Mediana	0,0000
DP	0,0871
Iogurte natural	
Média	80,23
Mediana	0,00
DP	140,24
Leite condensado	
Média	9,05
Mediana	0,00
DP	26,80
Creme de leite	
Média	3,31
Mediana	0,00
DP	6,51
Manteiga	
Média	0,0004804
Mediana	0,0001237
DP	0,0007011
Sardinha	
Média	0,0208
Mediana	0,0000
DP	0,0752
Gema	
Média	0,1479
Mediana	0,0057
DP	2,6442

DP=desvio-padrão

Ao estabelecer comparação do consumo médio diário de cálcio entre gestantes com e sem o diagnóstico atual de PE, não foi verificada diferença significativa, sendo respectivamente 293,9 mg (±261,8) e 281,16 mg (±255,39) conforme Tabela 3A.

TABELA 3 — Comparações da ingestão de cálcio diária entre gestantes com e sem diagnóstico atual de pré-eclâmpsia (A) e ingestão diária de cálcio entre as faixas de renda familiar mensal (B)

		Com PE	Sem PE			
A	Média	293,90	281,16			
	Mediana	226,17	239,60			
	DP	261,80	255,39			
	n	52	329			
	p	0,36				
B	SM	<1	1 a 1,5	2 a 5	6 a10	>10
	Média	219,82	268,19	291,13	329,64	301,86
	Mediana	166,45	191,62	260,09	278,60	276,80
	DP	212,19	260,11	258,46	262,94	168,61
	n	25	114	207	32	3
	p	0,36				

PE=pre-eclâmpsia; SM=salário mínimo

Por fim, a Tabela 3B apresenta a média de consumo de cálcio por faixa de renda mensal familiar, sendo 219,82 mg na faixa menor que 1 salário-mínimo; 268,19 mg entre 1 e 1,5 salário-mínimo; 291,13 mg entre 2 e 5 salários-mínimos; 329,64 mg entre 6 e 10 salários-mínimos e 301,86 mg acima de 10 salários-mínimos. Ao aplicar o teste ANOVA com as médias de ingestão de cálcio diária das 4 primeiras faixas salariais, não houve diferença significativa (p = 0,36).

DISCUSSÃO

O atual estudo constatou que a média de cálcio ingerida pelas gestantes entrevistadas foi menor do que o preconizado,[2] estabelecendo associação com os fatores de risco para pré-eclâmpsia. Essa pesquisa avaliou a epidemiologia, o contexto sociodemográfico das entrevistadas, a etnia, o estado civil, a escolaridade, a ocupação, a quantidade de filhos nascidos vivos, além dos fatores elencados como de risco para o desenvolvimento de PE, como diagnóstico da doença em gestação prévia e/ou na atual e perfil da ingestão de cálcio.[10]

A literatura evidencia que dieta com baixa ingestão de cálcio correlaciona-se com aumento na incidência de PE, justificando a suplementação desse nutriente ao longo do pré-natal.[10] Revisão a partir de 12 estudos, publicada na Cochrane em 2010, mostrou que o complemento de cálcio na dieta reduziu o risco de gestantes desenvolverem tanto a PE quanto a hipertensão, apresentando redução ainda mais considerável quando observadas gestantes de alto risco e com ingestão deficiente de cálcio - situação predominante no presente estudo.[11]

Entre os fatores de risco, a idade materna avançada (maior do que 40 anos) apresenta considerável importância por favorecer complicações gestacionais, entre elas a PE. Neste estudo, a média de idade das mulheres foi de 29,29 anos, sendo que a maioria das entrevistadas encontravam-se abaixo da faixa etária de risco, acompanhando resultado majoritariamente visto em outros estudos acerca da doença e reforçando o caráter intermediário no quesito importância da evidência desse

fator de risco.[12]

No que diz respeito à etnia autodeclarada, apesar de a maioria se considerar branca (51,44%), o risco de pretas desenvolverem doenças hipertensivas na gestação é discretamente maior.[13] Nesse ínterim, é necessário salientar que, embora apenas 1% das participantes se colocam como pretas, tal minoria apresenta maior dificuldade de acesso à saúde pública no Brasil e sofre com agravos decorrentes de condições socioeconômicas desfavoráveis. Em concordância a esse aspecto, estudo de 2018 constatou que as mulheres pretas ou pardas, quando comparadas às de raça branca, têm acesso a menor quantidade de consultas de pré-natal.[14] Além disso, o mesmo trabalho apontou que quanto mais escura a cor de pele da gestante, maior a chance de baixo nível de escolaridade e mais tardio o início do pré-natal, o que limita a compreensão da paciente acerca da doença, comprometendo a prevenção e tratamento da PE.[14]

Quanto ao estado civil das entrevistadas, embora a maioria tenha se declarado casada/em união estável, outro grande grupo declarou-se solteira (42,26%). A literatura mostra que a adesão ao mínimo de consultas de pré-natal é maior no grupo de mulheres casadas ou separadas judicialmente.[15] Logo, a partir disso, pode-se inferir que as gestantes solteiras formam grupo vulnerável, em muitos casos sem o apoio emocional e financeiro necessários, tornando o processo de gestar ainda mais pesaroso.[16] Sobre o impacto do grau de escolaridade, sabe-se que o baixo nível de formação tem associação direta com o aumento de intercorrências no período gestacional, uma vez que as gestantes pertencentes a esse grupo são menos instruídas acerca da imprescindibilidade de pré-natal bem-feito para reduzir complicações no binômio materno-fetal.[16] Apesar de o estudo ter sido aplicado em ambulatório de alto risco do SUS, a maioria das entrevistadas possuíam pelo menos o ensino médio completo, não tendo, teoricamente, o grau de instrução como limitador para acesso a informações e hábitos necessários para gestação mais saudável.

Ainda no tocante ao perfil sociodemográfico, o fato de aproximadamente metade da amostra ser composta por mulheres empregadas com ou sem carteira assinada, traz certo alívio ao analisar-se a possibilidade de independência financeira. No entanto, mais de 30% das entrevistadas afirmaram que a renda mensal familiar não ultrapassava 1,5 salários-mínimos, mostrando-se insuficiente para manter casa em área urbana com cerca de 4 moradores (perfil médio das entrevistadas) em condições dignas e saudáveis de moradia. Nesse ínterim, sabe-se que quanto menor o poder aquisitivo da paciente, menor a possibilidade de dieta rica em nutrientes essenciais, como alimentos contendo cálcio, devido ao elevado valor de mercado.[16] Um estudo de 2015, realizado por Borges et al.[17] indicou que, ao tentar seguir alimentação preconizada no "Guia Alimentar para a População Brasileira", haveria custo diário de R$3,47, comprometendo porção considerável da renda familiar ao final do mês.

Assim, ao imaginar progressão infeliz desse cenário na última década, é indiscutível a dificuldade em manter dieta adequada, além de todos os custos no processo de viver (ou sobreviver, em alguns casos) com cerca de R$2.000,00 mensais - realidade da maioria da amostra estudada. Logo, ao analisar os alimentos (ovos, peixes, derivados do leite) que têm cálcio em sua composição e que trariam benefícios à gestante na prevenção de PE, nota-se que esses ficam em segundo plano, sendo adquiridos apenas se houver "saldo positivo" ao final do mês, enquanto a prioridade passa a ser as responsabilidades mensais (água, energia, aluguel) e alimentos industrializados e com poucos nutrientes, porém, mais acessíveis.[16]

No que tange ao diagnóstico de PE, apenas 13,65% das gestantes já haviam sido diagnosticadas no momento da entrevista, sendo importante salientar que a idade gestacional foi heterogênea e, por isso, deve-se considerar que parte ainda estava com menos de 20 semanas de gestação, não sendo possível confirmar a presença ou não de PE. Já quanto à recorrência, 15,22% da amostra relataram 1 episódio anterior do quadro e, apesar de a literatura afirmar chance de recorrência em torno de 15% nos casos de diagnóstico de PE em gestações anteriores, muitos artigos ainda trazem associação da doença com primigestas, uma vez que a experiência ruim durante a gestação influencia na escolha de evitar uma próxima.[10,14] No presente estudo, 6% das entrevistadas tiveram o diagnóstico de PE na gestação anterior e na atual também, seguindo o encontrado em literatura. Ainda, sabe-se que mulheres que tiveram PE nas 2 primeiras gestações, aproximadamente 30% terão a doença em uma próxima gravidez.[13] Tal risco é ainda maior se a PE prévia teve início precoce, apresentou fatores de gravidade associados ou progrediu para eclâmpsia ou síndrome HELLP.

A respeito da ingestão de cálcio, constatou-se que a média diária foi de 289,2 mg - muito abaixo da quantidade considerada adequada pela Estimated Average Requirement para gestantes adultas (800 mg/dia).[2] No presente estudo, ao conversar com as entrevistadas, notou-se que elas não realizavam o consumo ideal por série de fatores, mas principalmente pela dificuldade de comprar os alimentos ricos nesse micronutriente. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), os laticínios compõem a fonte alimentar com maior biodisponibilidade de cálcio, concordante a isso, o alimento com maior teor de cálcio (190 mg/dia) ingerido pelas entrevistadas foi o leite.[7] Porém, tal quantidade de cálcio ainda é menor do que a encontrada em 200 ml da bebida (300 mg), comprovando a ingestão insuficiente. Além disso, o tipo mais ingerido foi o integral (73,22%), sugerindo que as gestantes atendidas não possuíam a instrução de esta não é a melhor escolha no quesito teor de cálcio e percentual baixo de gordura, pois o leite desnatado ou semidesnatado seriam opções mais saudáveis e benéficas.[7]

Outro laticínio abordado na pesquisa foi o queijo (muçarela, prato, minas e ricota). Quanto aos 2 primeiros, mais de 60% das pacientes faziam a ingestão, com média diária de 15,93 g (menos do que 1 fatia) - resultado melhor do que o apresentado no estudo de Coutinho[7]. No entanto, os tipos minas e ricota, que possuem teor mais alto de cálcio, era consumido por menos de 16%, trazendo à tona, mais uma vez, a influência socioeconômica, uma vez que esses produtos são mais custosos e vistos como

supérfluos na alimentação. Além disso, o iogurte natural também mostrou-se presente na dieta de quase metade da amostra (42,25%), com quantidade diária de cálcio, em média, de 80,23 mg - menor que a encontrada em 200 ml do produto e abaixo da porção diária preconizada pelo Ministério da Saúde.[18] A proporção de entrevistadas que consumiam iogurte foi similar a encontrada no estudo de Coutinho[7], porém, salientando que este foi realizado há 10 anos, nos alertando de que não houve avanços consideráveis na aceitação das recomendações para ingestão do laticínio.

Acerca do consumo de leite condensado, menos de ¼ das gestantes abordadas relataram consumo. Tal dado é condizente com a realidade do ambulatório de alto risco em que foi aplicado o estudo, uma vez que grande parte das pacientes são encaminhadas devido a quadro de diabete prévia ou gestacional e são orientadas pelos profissionais de saúde a reduzirem drasticamente o consumo de alimentos ricos em carboidratos e açúcares. Assim, esse dado possibilita a discussão acerca deste importante fator de risco para PE. O estudo Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes - HAPO, que envolveu cerca de 25.000 gestantes em vários países, ressaltou a correlação positiva e linear entre valores de glicemia alterados e a maior ocorrência de desfechos desfavoráveis materno-fetal, entre eles a PE.[19] No que diz respeito ao consumo de creme de leite, embora aproximadamente 40% das entrevistadas façam a ingestão, a quantidade média de cálcio diária ([3,31] mg) mostra-se pequena diante do necessário, e esse baixo consumo pode ser justificado pelo mesmo fator apresentado no tópico anterior.

Quanto à ingestão de manteiga, sardinha e gema de ovo, grande parte das gestantes mostrou não realizar o consumo: 47,7%, 85,82% e 35,17%, respectivamente. Ao questioná-las sobre os motivos para a ausência no cardápio alimentar, as respostas variaram desde associação a episódios de enjoos até a dificuldade financeira em comprar tais alimentos de forma a ingeri-los com adequada frequência. Acerca da manteiga, outro ponto em comum entre as gestantes entrevistadas é que muitas faziam o consumo de margarina: segundo dados do United States Department of Agriculture (USDA), 100 g do produto contém 3 mg de cálcio, enquanto a mesma quantidade de manteiga possui 8 vezes mais cálcio.[20] Além disso, apesar de custo menor, a margarina possui em sua composição quantidade maior de gorduras trans, favorecendo o aumento de risco de outras intercorrências na saúde, como a dislipidemia e a obesidade. Apesar de parte das entrevistadas incluir na dieta a manteiga, a sardinha e a gema de ovo, as quantidades ingeridas eram pequenas, resultando na média diária de cálcio de 0,00048 mg, 0,02 mg e 0,14 mg, respectivamente.

Esse cenário de deficiência no consumo de cálcio não é exclusividade do Brasil e, por isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou no documento "Cuidados Pré-natais para uma experiência positiva na gravidez", de 2017, a suplementação do cálcio em regiões com baixa ingestão. Nesse contexto, o estudo recente da Cochrane (2018) mostrou que a suplementação, a partir da 20ª semana de gestação, reduziu em 64% o risco de PE em populações com dieta pobre em cálcio, como no Brasil.[2] Já para as gestantes de alto risco para PE, a suplementação deve começar ainda mais precocemente, a partir da 12ª semana.[10] Assim, comprova-se que com baixo custo para o SUS (cerca de R$0,10 por unidade) e de fácil adesão ao uso, a reposição com carbonato de cálcio (1 g/dia) se torna a principal via de intervenção para prevenir a PE, além de outras condições fetais, como a prematuridade e malformações fetais. Ao se comparar o custo anual da suplementação para as gestantes com o do tratamento das intercorrências geradas pela PE (mais de 200 milhões), fica evidente que, mais uma vez, a prevenção é a melhor escolha.[6]

No que diz respeito à comparação do consumo médio de cálcio entre as gestantes com e sem o diagnóstico de PE no momento da entrevista, não foi constatada diferença significativa (293,9 mg e 281,16 mg, respectivamente). Tal informação corrobora para a hipótese de que, mesmo com o diagnóstico da doença, as gestantes não recebem ou não seguem a orientação para melhora da ingestão do cálcio, comprovando o quão desafiador é propor mudanças alimentares. Ainda, pode-se notar que ambos os grupos estão ingerindo apenas, em média, ⅓ da quantidade diária de cálcio preconizada e ½ da média de consumo brasileira, tornando ainda mais imprescindível a suplementação com o carbonato de cálcio para prevenir não só a PE, mas também outras consequências das doenças hipertensivas da gestação.[2,10,21] Além disso, ao se comparar a quantidade de cálcio ingerida conforme a faixa salarial, o presente estudo evidenciou que quanto maior a renda, maior a média diária de consumo do nutriente, reiterando a influência do fator financeiro. No entanto, a baixa ingestão não pode ser justificada apenas nessa associação, uma vez que outras populações mais pobres, como a Guatemala e a Etiópia, têm alimentações precárias em calorias e proteínas, porém ricas em cálcio.[21]

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra que as gestantes submetidas à pesquisa não ingeriam a quantidade de cálcio recomendada, conforme esperado inicialmente. Além disso, também foi capaz de traçar o perfil sociodemográfico das pacientes, associando esses dados às dificuldades de compreensão da doença e adesão a mudanças comportamentais, incluindo alimentares, para estabelecer fator de proteção durante a gestação. Não sendo encontradas diferenças na quantidade de cálcio ingerido por meio da correlação entre as características maternas como nível socioeconômico e diagnóstico da pré-eclâmpsia, mesmo que a suplementação de cálcio seja estratégia eficaz para reduzir a incidência e gravidade da doença, mostra-se interessante pensar em suplementação universal do cálcio na gestação, a exemplo do que se faz com o ferro. Continuidade nos estudos e propagação de educação em saúde para esse público, principalmente nos locais de atendimento que recebem majoritariamente gestantes de alto risco, impactará positivamente no que as gestantes compreendem da pré-eclâmpsia e na forma de como elas aceitam e cumprem as recomendações para sua prevenção.

Contribuição dos autores

Mariana de Souza Bissoli - Conceitualização
Nathalia Arndt Costa - Análise formal
Viviane Dombroski - Investigação
Naiara Bozza Pegoraro - Metodologia
Arthur Rodrigues Caetano de Sousa - Validação
Jan Pawel Andrade Pachnicki - Administração de projetos

REFERÊNCIAS

1. Peraçoli JC, Costa ML, Cavalli RC, Oliveira LG, Korkes HA, Ramos JGL, et al. Pré-eclâmpsia – Protocolo 2023. Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez (RBEHG); 2023.
2. Kappes S. Consumo alimentar de cálcio em gestantes hipertensas e a sua associação com fatores de risco para a pré-eclâmpsia [tese]. Chapecó: Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul; 2019. Disponível em: https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/4852/1/KAPPES.pdf
3. Grupo da Sociedade Civil para a Agenda 2030. V Relatório Luz da Sociedade Civil – Agenda 2030 de Desenvolvimento Sustentável. Brasil; 2021. Disponível em: https://brasilnaagenda2030.files.wordpress.com/2021/07/por_rl_2021_completo_vs_03_lowres.pdf
4. França NAG, Martini LA. Cálcio: funções plenamente reconhecidas de nutrientes. International Life Sciences Institute do Brasil; 2018. Disponível em: https://ilsibrasil.org/wp-content/uploads/sites/9/2018/10/Fasc%C3%ADculo-C%C3%81LCIO-ok-autora.pdf
5. Gomes TB, Silva LI, Mangueira NP, Silva CS, Paiva MTG, Lira VM, et al. Pré-eclâmpsia: importante causa de óbitos maternos no Brasil entre os anos de 2010-2017. Braz J Dev. 2020;6(10):75496-510. http://doi.org/10.34117/bjdv6n10-107
6. Del Aguila M, Tavares AB, Arinelli R, Pereira ACPR, Pepe C. Análise do impacto econômico da falta de suplementação multivitamínica em mulheres em idade reprodutiva e suas consequências em recém-nascidos. J Bras Econ Saúde. 2020; 12(2): 135-41. http://doi.org/10.21115/JBES.v12.n2.p135-41
7. Coutinho SMB. Avaliação da ingestão alimentar e a suplementação de cálcio em mulheres no climatério e pós-menopausa [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2013. Disponível em: https://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/2702
8. Castro R, Frías SM. Obstetric violence in Mexico: results from a 2016 national household survey. Violence Against Women. 2019;25(9):1078-96. https://doi.org/10.1177/1077801219836732
9. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TBCA. São Paulo: FCF/USP; 2021. Disponível em: https://tbca.net.br/index.html
10. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Pré-eclâmpsia nos seus diversos aspectos. Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. 2017;8. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/12-PRE_ECLAyMPSIA.pdf
11. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD001059. http://doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub2
12. Ferreira ETM, Moura NS, Gomes MLS, Silva EG, Guerreiro MGS, Oriá MOB. Maternal characteristics and risk factors for preeclampsia in pregnant women. Rev Rene. 2019;20:e40327. http://doi.org/10.15253/2175-6783.20192040327
13. Amaral WT, Peraçoli JC. Fatores de risco relacionados à pré-eclâmpsia. Comun Ciênc Saúde. 2011;22(Supl 1):S161-8. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos/fatores_risco_relacionados.pdf
14. Carmo CB, Melo LC, Silva TF, Souza EM, Garcia CM. Desafios do processo gestacional de mulheres negras: uma revisão narrativa. Femina. 2021;49(12):690-8. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1358206/femina-2021-4912-690-698.pdf
15. Fonseca LS, Carvalho BC, Santos JCO, Ferreira LLL, Lima ACR. Panorama nacional da adesão ao pré-natal: série histórica de 2009 a 2018. J Nurs Health. 2022;12(1):e2212120433. https://doi.org/10.15210/jonah.v12i1.2245
16. De Oliveira CMDD, de Lima JL, de Freitas KO, de Vasconcelos LMA, Costa P, Figueiredo SN, et al. Perfil de mulheres grávidas com evolução para pré-eclâmpsia no município do Amazonas: uma pesquisa documental. Braz J Dev. 2023;9(1):2590-607. https://doi.org/10.34117/bjdv9n1-179
17. Borges CA, Claro RM, Martins APB, Villar BS. Quanto custa para as famílias de baixa renda obterem uma dieta saudável no Brasil? Cad Saúde Pública. 2015;31(1):137-48. https://doi.org/10.1590/0102-311X00005114
18. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Telessaúde RS (Telessaúde RS-UFRGS). TeleCondutas: doenças hipertensivas na gestação: versão digital. Porto Alegre: UFRGS; 2023. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/wp-content/uploads/2023/01/telecondutas_doencas_hipertensivas_gestacao.pdf
19. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358(19):1991-2002. 10.1056/NEJMoa0707943
20. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Beltsville Human Nutrition Research Center. FoodData Central. 2020. Disponível em: https://fdc.nal.usda.gov/
21. Silva ACAA. A suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia: revisão de literatura [tese]. São Paulo: Programa de Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Municipal; 2022. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/02/1413495/tcc-ana-carolina-silva.pdf

BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00009

Polimorfismos da CYP2D6 na terapia medicamentosa no transtorno do espectro autista (TEA) em crianças e adolescentes

CYP2D6 polymorphisms in drug therapy in autism spectrum disorder (ASD) in children and adolescents

Fernanda Arissa Takii[1], Isadora Kertscher[1], Rafael Fortaleza de Souza[1], Naiara Bozza Pegoraro[1], Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot[1], Jaqueline Carvalho de Oliveira[1], Mariane Wehmuth Furlan Eulálio[1,3], Mauricio Marcondes Ribas[1,3], Liya Regina Mikami[1,4]

RESUMO

Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) compromete o desenvolvimento neuropsicomotor, dificultando a cognição, linguagem e interação social. É de etiologia genética e atualmente, o tratamento de sintomas comportamentais graves relacionados a ele é realizado com antipsicóticos, principalmente com a risperidona e o aripiprazol.

Objetivo: Descrever no TEA a influência dos polimorfismos genéticos da enzima CYP2D6 no tratamento com risperidona e o aripiprazol.

Método: Busca eletrônica de janeiro/2023 a dezembro/2023 nas principais bases de dados científicas, utilizando combinações de descritores MeSH/DeCS e termos livres relacionados ao TEA ("Transtorno do Espectro Autista", "Autismo"), aos fármacos ("risperidona", "aripiprazol"), às manifestações clínicas ("comportamento disruptivo", "irritabilidade", "estereotipias") e farmacogenômica ("alelos CYP2D6*3 e CYP2D6*4, "metabolizadores").

Resultado: Foram incluídos 72 artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre 2010 e 2024.

Conclusão: TEA se manifesta de forma diversificada, e o entendimento de suas características clínicas, tratamento medicamento e conhecimento da farmacogenética dos medicamentos é de grande importância para controle adequado da doença e melhora da qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do espectro autista. Risperidona. Aripiprazol.

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) impairs neuropsychomotor development, hindering cognition, language, and social interaction. It is genetic in origin, and severe behavioral symptoms related to it are currently treated with antipsychotics, primarily risperidone and aripiprazole.

Objective: To describe the influence of genetic polymorphisms of the CYP2D6 enzyme on the treatment with risperidone and aripiprazole in ASD.

Method: Electronic search from January 2023 to December 2023 in the main scientific databases, using combinations of MeSH/DeCS descriptors and free terms related to ASD ("Autism Spectrum Disorder", "Autism"), drugs ("risperidone", "aripiprazole"), clinical manifestations ("disruptive behavior", "irritability", "stereotypies"), and pharmacogenomics ("CYP2D6*3 and CYP2D6*4 alleles, "metabolizers").

Result: Seventy-two articles were included in Portuguese, English, and Spanish, published between 2010 and 2024.

Conclusion: ASD manifests itself in diverse ways, and understanding its clinical characteristics, drug treatment, and knowledge of drug pharmacogenetics is of great importance for adequate disease control and improved quality of life.

KEYWORDS: Autism spectrum disorder. Risperidone. Aripiprazole

Mensagem Central

TEA é transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por sinais comportamentais acompanhados por déficits persistentes na comunicação e interação social, padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados e repertório restrito de interesses. Suas características diagnósticas o classificam em 3 níveis, I, II e III, de acordo com a gravidade e o nível de apoio necessário. Atualmente, o tratamento de sintomas comportamentais graves relacionados ao TEA é realizado com antipsicóticos, principalmente com risperidona e aripiprazol

Perspectiva

Observou-se que o TEA se manifesta de forma diversificada, e o entendimento de suas características clínicas, tratamento medicamento e conhecimento da farmacogenética aplicada é de grande importância para controle adequado de doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Entender melhor a influência dos polimorfismos genéticos da enzima CYP2D6 no tratamento com risperidona e o aripiprazol em crianças e adolescentes é necessário para avaliar sua relação com a farmacogenômica e a melhora do quadro clínico apresentado pelos pacientes.

[1] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[3] Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil;
[4] Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: liyamikami@gmail.com | Editor Associado: Fernando Issamu Tabushi

Como citar:
Takii FA, Kertscher I, de Souza RF, Pegoraro NB, Tizzot MRPA, de Oliveira JC, Eulálio MWF, Ribas MM, Mikami LR. Polimorfismos da CYP2D6 na terapia medicamentosa no transtorno do espectro autista (TEA) em crianças e adolescentes. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00009

CC BY

INTRODUÇÃO

Historicamente, o termo autismo foi criado por psiquiatra suíço Eugen Bleuler, em 1908. Em 1943, outro psiquiatra, Leo Kanner, fez categorização diagnóstica com características e complicações que delimitam quadro clínico para o autismo.[1]

Em 2013, a nomenclatura atualmente utilizada "Transtorno do Espectro Autista" (TEA) surgiu após mudanças decorrentes de anos de revisão, pelo Comitê de Transtornos do Neurodesenvolvimento criado especificamente para essa finalidade, que originou o DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) e definiu os critérios de TEA atualmente utilizados.[2] Além disso, as subdivisões anteriormente conhecidas como "Autismo Clássico, Autismo Atípico ou Sem Outra Especificação e Síndrome de Asperger" foram agrupadas em único grupo conhecido como espectro autista.[2,3]

Food and Drug Administration (FDA) nos USA recomenda o uso de antipsicóticos de segunda geração, como risperidona e aripiprazol, para o tratamento de sintomas comportamentais ao TEA em crianças e adolescentes, incluindo agressividade, irritabilidade e comportamentos disruptivos.[4] Embora esses medicamentos demonstrem eficácia no controle dos sintomas, em muitos casos observa-se variabilidade significativa na resposta terapêutica e na incidência de efeitos adversos, limitando seu benefício em parte considerável de pacientes.[5]

Um dos principais fatores que influenciam essa variabilidade é a diversidade genética na enzima CYP2D6, do citocromo P450.[6] Essa enzima desempenha papel importante no metabolismo tanto da risperidona quanto do aripiprazol, regulando suas concentrações plasmáticas e, consequentemente, sua eficácia e perfil de segurança.[6] Assim, polimorfismos genéticos na CYP2D6 podem levar à diferenças marcantes na forma como cada indivíduo responde ao tratamento, demandando estratégias individuais para otimizar os resultados clínicos.[7]

O objetivo dessa revisão foi descrever a influência dos polimorfismos genéticos da enzima CYP2D6 no tratamento com risperidona e o aripiprazol em crianças e adolescentes com TEA, avaliando sua relação com a farmacogenômica.

MÉTODO

Foi realizada busca eletrônica de janeiro/2023 a dezembro/2023 nas principais bases de dados, incluindo PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, EMBASE e Cochrane Library, utilizando combinações de descritores MeSH/DeCS e termos livres relacionados ao TEA, aos fármacos ("risperidona", "aripiprazol"), às manifestações clínicas ("comportamento disruptivo", "irritabilidade", "estereotipias") e farmacogenômica ("alelos CYP2D6*3 e CYP2D6*4, "metabolizadores"). Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre 2010 e 2024. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: estudos que descrevessem as manifestações clínicas do TEA em crianças e adolescentes; que avaliassem o uso de risperidona ou aripiprazol no tratamento dessas manifestações; variantes gênicas e polimorfismos da CYP2D6; ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais ou revisões sistemáticas; e artigos com texto completo disponível. Foram excluídos casos isolados, relatos anedóticos e publicações sem metodologia claramente descrita.

O processo de seleção dos artigos ocorreu em 3 etapas: 1) triagem inicial por título e resumo; 2) leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados; e 3) extração dos dados relevantes. Dois revisores independentes conduziram esse processo, com terceiro revisor sendo consultado em caso de discordância.

Assim, ao final foram incluídos 72 artigos

DISCUSSÃO

Características do TEA

Segundo o DSM-5, ele é transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por sinais comportamentais acompanhados por déficits persistentes na comunicação e interação social, padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados e repertório restrito de interesses. Suas características diagnósticas o classificam em 3 níveis, I, II e III, de acordo com a gravidade e o nível de apoio necessário.[2,8,9]

No nível I há prejuízo social notável na ausência de apoio e dificuldades para iniciar interações, por vezes parecem apresentar interesse reduzido por estas, com tentativas malsucedidas no contato social, além da dificuldade de organização, planejamento e certa inflexibilidade de comportamentos.[8,10] O nível II exige apoio substancial havendo prejuízos sociais aparentes, limitações para iniciar e manter interações, inflexibilidade de comportamento e dificuldade para lidar com mudanças.[8,10] O nível III exige muito apoio substancial, com déficits graves em habilidades de comunicação social, inflexibilidade de comportamento e extrema dificuldade com mudanças. Assim, quanto menor o grau de comprometimento do nível, melhor tende a ser o prognóstico.[8-10]

Característica marcante e consistente do TEA é que ele é diagnosticado com mais frequência no sexo masculino. Segundo o DSM-5 e estatísticas do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), o TEA é 4 vezes mais frequente em homens do que em mulheres.[2,11]

Loomes, Hull e Mandy[12], mostraram que meninas com TEA enfrentam risco maior do que meninos de terem seu diagnóstico negligenciado ou feito tardiamente, possivelmente devido ao fenótipo de TEA feminino, que difere sutilmente das conceituações convencionais do distúrbio. Ainda, as meninas com TEA têm menos probabilidade de exibir interesses restritos óbvios, dificultando sua identificação. Além disso, os autores demonstraram indícios emergentes de que as meninas são mais propensas a mascarar suas dificuldades, tornando o diagnóstico precoce e preciso mais desafiador. A persistência de estereótipos femininos entre profissionais e contato com esses indivíduos, como professores, pediatras, psiquiatras e psicólogos, pode contribuir para esse viés diagnóstico, diminuindo sua sensibilidade aos sintomas quando ocorrem em meninas.[11,12]

Diagnóstico do TEA

CDC estipula que as etapas do processo para se diagnosticar o TEA inicie-se no seguimento e vigilância, que consiste em monitorar o desenvolvimento, buscando seus marcos em todas as crianças através de ferramentas com validade para identificar se estão adquirindo habilidades básicas que podem ajudar a determinar possível atraso. Em seguida, realizar avaliação abrangente do desenvolvimento por revisão completa de como a criança brinca, aprende, comunica, age e se move, e como essas características estão ao longo do tempo. Esta avaliação pode incluir observação clínica, relatórios dos pais sobre desenvolvimento e histórico da saúde, testes psicológicos e avaliações de fala e linguagem. Para descartar outros distúrbios, pode-se utilizar testes neurológicos e genéticos.[11]

Existem ainda outros testes de rastreamento, dentre eles: 1) a Escala de Classificação de Autismo na Infância; 2) Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil, e 3) a Lista Modificada para Autismo em Crianças.[8]

O diagnóstico do TEA é definido como sendo precoce, quando é realizado antes dos 6 anos e, tardio, após os 6. É importante salientar que quanto antes a criança for diagnosticada, mais cedo poderá acessar serviços e suporte, proporcionando adaptação melhor para o indivíduo e sua família.[11,13]

Prevalência do TEA

OMS (Organização Mundial da Saúde) estima que o autismo afete 1:100 crianças no mundo.[14] Nos Estados Unidos, dados do CDC mostram que há aproximadamente 1:36 crianças com a idade de 8 anos com TEA.[11]

Nos últimos 30 anos, houve aumento de 20 vezes na sua prevalência, atingindo taxa anual de mais de 2% de autistas somente nos Estados Unidos.[15] Ainda não foi esclarecido o motivo do aumento da incidência nos últimos 20 anos. King et al.[16] e Schieve et al.[17] analisaram o efeito das mudanças na idade dos pais e de certos fatores de risco perinatais na prevalência do TEA, sob a hipótese de via causal, concluindo que a contribuição desses fatores para o aumento da incidência TEA é provavelmente mínima. Por outro lado, os estudos de Parner et al.[18] e King e Bearman[19], ao focar em fatores não etiológicos, concluíram que a idade mais precoce no momento do diagnóstico e o acesso ampliado aos métodos diagnósticos são uns dos responsáveis pela crescente prevalência do TEA.

Etiologia do TEA

Atualmente, ele é considerado doença de interação complexa entre genes e ambiente, ou seja, de herança multifatorial, com componente genético que varia entre 40-80%.[20,21]

O envolvimento de regiões cromossômicas e variantes em genes específicos foram associadas ao aumento do risco para o seu desenvolvimento.[22] Entre as principais causas pode-se citar: variantes do número de cópias (CNVs), anomalias cromossômicas citogeneticamente observáveis e distúrbios monogênicos.[23,24] No entanto, não está claro se o envolvimento necessário para resultar no fenótipo do TEA é de genes únicos em combinação com fatores não genéticos, múltiplos genes através de heterogeneidade de locus ou alélica. Também é sugerido a associação de múltiplos genes em combinação com fatores não genéticos.[25]

Mais de 800 genes já foram relacionados ao transtorno, e alguns dos relatados com forte associação são: DRD4, SCN2A, CHD8, GRIN2B, DMPK, FXN, CA2, DDHD1, NSUN2, PAH, NLGN3, SHANK3, RARB, ROGDI, SLC1A1, USH2A, CHD2, HDAC4, GDI1.[26-29] Além disso, muitos genes relacionados ao TEA estão localizados no cromossomo X, e estão envolvidos na remodelação da cromatina, função sináptica, sinalização neuronal e neurodesenvolvimento cerebral.[30]

Há também relatos da presença de microdeleções ou duplicações cromossômicas em crianças com TEA nas regiões cromossômicas 1q24.2, 1p36.22, 2p13.1, 2q13, 2q37.3, 3p26.2, 4q34.2, 6q27, 6q24.3, 7q35, 8q24.22, 9p21.3, 9q31.2, 12p13.31, 13q13.2-q22, 15q11-q13, 15q11.2, 15q22, 16p11.2, 16p13.2, 17p11.2, 18q21.1, Xp2 e 22q11.[31-34]

Assim como as variações genéticas estão relacionadas à etiologia do transtorno, a resposta do organismo a determinado tratamento farmacológico é também influenciada pelo perfil genético.[35]

Tratamento do TEA

A heterogeneidade do TEA é de extrema importância para definir os tipos de intervenções necessárias; afinal, sua ampla variabilidade fenotípica reflete diretamente em respostas diferentes aos tratamentos estabelecidos como padrão.[36] Preconiza-se a utilização de abordagens comportamentais naturalísticas de início precoce; entretanto, há controvérsias que mostram diferentes níveis de efetividade para cada modalidade de terapia. Do mesmo modo, nenhuma medicação é isoladamente eficaz para tratamento do TEA, sendo recomendado individualizar o tratamento medicamentoso e as intervenções de acordo com os comportamentos alvos a serem trabalhados.[36]

As intervenções terapêuticas, incluindo estratégias comportamentais e terapias habilitatórias, são os pilares do manejo do TEA e abordam a comunicação, as habilidades sociais, de vida diária, de jogo e do lazer, e comportamentos desajustados ou mal adaptativos.[37]

O tratamento farmacológico é prescrito para determinados pacientes, visando amenizar alguns sintomas específicos, e não o transtorno em si, como agressividade, irritabilidade, alterações significativas do sono, comportamento autolesivo, comportamentos repetitivos (por exemplo, perseveração, obsessões, compulsões e movimentos estereotipados), labilidade de humor, ansiedade, hiperatividade, falta de atenção, comportamento destrutivo ou outros comportamentos disruptivos.[38,39]

Pesquisas recentes indicam que aproximadamente 45% das crianças e adolescentes e até 75% dos adultos com TEA são tratados com medicação antipsicótica. São medicamentos com ação psicotrópica, que inibem a função psicomotora atuando nas células nervosas que regulam os processos psíquicos.[40]

Antipsicóticos atípicos

Antipsicóticos atípicos (AAPs), ou antipsicóticos de segunda geração, são chamados de "atípicos" porque

são considerados mais seguros e bem tolerados que os antipsicóticos "convencionais" ou de primeira geração, entre eles estão a risperidona e o aripiprazol.[41]

Esses medicamentos são amplamente utilizados nos outros distúrbios generalizados do desenvolvimento (TIDs) para tratar comportamentos mal adaptativos. Os AAPs estão disponíveis em diversas formas de aplicação, e a principal utilização no TEA é a via oral.[41]

Esses AAPs são todos antagonistas potentes dos receptores D2 da dopamina e, também, possuem propriedades adicionais, pois são antagonistas dos receptores 5-HT2A e 5-HT1A, pertencentes à família de receptores de serotonina, inibindo a recaptação de serotonina e/ou norepinefrina.[42]

AAPs com ação de antagonistas do receptor D2 combinados com antagonismo do receptor 5-HT2A têm maior eficácia para sintomas de mania e depressão. Os antipsicóticos também apresentam antagonismo histamínico, muscarínico (colinérgico) e alfa-adrenérgicos.[43]

Risperidona

Desde 2006, o FDA, aprovou a risperidona para tratar irritabilidade relacionada ao TEA.[4] Aproximadamente de 1 em 9 jovens com TEA fazem uso desse medicamento.[2,44]

O efeito dela na agressividade, estereotipias, irritabilidade e inquietação é atribuído ao antagonismo da dopamina, enquanto o efeito nos padrões restritos de atividade, habilidades de comunicação, sociais e emocionais, como dificuldade de manter contato visual e de atenção, é atribuído ao antagonismo da serotonina.[4] Esse medicamento também bloqueia os receptores alfa 1 adrenérgicos e, em menor grau, os receptores histamínicos H1 e alfa 2 adrenérgicos.[5]

A principal via de metabolização da risperidona é no fígado, onde sofre hidroxilação produzindo 9-hidroxirisperidona, ou paliperidona, como seu metabólito ativo, essa reação é catalisada principalmente pela enzima CYP2D6, e em menor extensão pela CYP3A4 e CYP3A5.[45]

Embora não haja requisitos obrigatórios para monitoramento de drogas terapêuticas (TDM) com risperidona, o monitoramento das concentrações plasmáticas deste medicamento é fortemente recomendado pelas diretrizes europeias. O monitoramento terapêutico pode ajudar a avaliar a conformidade e identificar concentrações de drogas, que podem ser baixas, resultando em falha terapêutica.[46] Além disso, o monitoramento do nível do medicamento pode ajudar na avaliação de potenciais interações medicamentosas e efeitos colaterais.[46]

A segurança, eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade já foram avaliadas em vários estudos clínicos para tratamento dos sintomas do TEA. Segundo Hutchinson et al.[47,] e Mano-Souza et al.[4,] a risperidona demonstrou taxa de resposta de 70% em eficácia para o tratamento dos sintomas mal adaptativos do TEA, tanto o uso em curto prazo (até 8 semanas) quanto em longo prazo (após 8 semanas).

Por outro lado, Maneeton et al.[48,] mostraram que a aceitabilidade, definida como a taxa global de descontinuação, do tratamento com risperidona foi comparável ao placebo, e nenhuma diferença no tratamento foi encontrada entre risperidona e placebo para tolerabilidade.

Em outro estudo, Mano-Souza et al.[4,] sobre o uso da risperidona, tanto em curto quanto longo prazo em crianças com TEA mostraram melhora geral nos comportamentos mal adaptativos.

Aripiprazol

O aripiprazol é antipsicótico atípico aprovado pelo FDA, usado para controle e tratamento da esquizofrenia, mania associada ao transtorno bipolar, irritabilidade associada ao TEA, transtorno depressivo maior e síndrome de Tourette.[49] Ele é agonista parcial dos receptores de dopamina D2 e da serotonina 5HT-1a e antagonista do receptor de serotonina 5HT-2a. Possui alta afinidade pelos receptores D2, D3, 5HT-1a e 5HT2a e afinidade moderada pelos receptores D4, 5HT-2c, 5-HT7, alfa-1 adrenérgicos e H1. Esse medicamento demonstra seletividade funcional nas vias de sinalização intracelular, ao exigir taxa de ocupação superior a 90% nos receptores D2 para ser clinicamente ativo, não produzindo, portanto, tantos sintomas extrapiramidais.[50]

A meia-vida da administração oral é de aproximadamente 75 h. Doses de concentração sérica constantes (com base em 15-30 mg por dia) devem ocorrer em aproximadamente 14 dias e, portanto, pode levar até 2 semanas para avaliar completamente a tolerabilidade.[49]

O metabolismo do aripiprazol ocorre por desidrogenação hepática, hidroxilação e N-desalquilação via CYP2D6 e CYP3A4, genes da família da CYP450.[51] Os pacientes que fazem uso desse medicamento requerem monitoramento para quaisquer efeitos colaterais, e a troca de antipsicótico deve ser considerada se o ganho de peso for maior ou igual a 5% do peso inicial.[49]

A principal via utilizada no TEA é a oral e sua dosagem está disponível em comprimidos de 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg e 30 mg.[49] O estudo de Hirsch e Pringsheim52, demonstrou que o uso de aripiprazol em curto prazo na TEA resultou em diminuição da irritabilidade, hiperatividade e estereotipias.

Efeitos adversos dos antipsicóticos

AAPs podem causar efeitos adversos como ganho de peso, hiperlipidemia, diabete melito, prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma, sintomas extrapiramidais, miocardite, agranulocitose, catarata e efeitos colaterais sexuais.[53] O tratamento com esses medicamentos pode contribuir para o ganho de peso e, posteriormente, para a síndrome metabólica com hiperglicemia, hipertensão arterial, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, sendo fatores de risco para acidente vascular cerebral, doença miocárdica e diabete melito.[53]

Ganho de peso as alterações metabólicas e sonolência são preocupações significativas quando em uso de risperidona. Esse medicamento pode também produzir sintomas extrapiramidais (EPS), incluindo distonia aguda, acatisia, discinesia tardia e sintomas parkinsonianos.[54,55]

Sobre o aripiprazol, embora seus efeitos colaterais sejam semelhantes aos encontrados em antipsicóticos

típicos e atípicos, o grau de EPS e da síndrome metabólica são menores devido à especificidade do seu receptor.[49] O aripiprazol está associado a menores incidências de ganho de peso, hipercolesterolemia, hiperglicemia e anormalidades cardiovasculares. Outros seus possíveis efeitos colaterais incluem sonolência, náusea, vômito, acatisia e tontura. Os efeitos adversos raros podem incluir a síndrome maligna dos neurolépticos, anomalias da função hepática e icterícia, convulsões e agranulocitose.[49,56]

Farmacogenômica

A farmacogenômica é a ciência que estuda a interação entre genes e medicamentos.[57] A partir da análise de regiões específicas do DNA, é possível verificar marcadores genéticos como os polimorfismos de um único nucleotídeo (SPN), inserções, deleções e repetições de microssatélites e o splicing de RNA.[57,58] Os principais alvos da farmacogenômica são os genes que codificam enzimas responsáveis pela farmacocinética (eventos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção da substância à sua concentração sistemática) e farmacodinâmica (relação entre a dose administrada e os efeitos produzidos) de drogas lícitas e ilícitas.[57,58]

CYP2D6

A superclasse do citocromo P450 (CYP) é uma família de enzimas encontradas em diversas espécies e recebem esse nome devido à sua capacidade de absorver luz em frequência de 450 nm.[6,59]

O genoma humano contém 57 genes CYP, dos quais 12 das enzimas produzidas estão associados ao metabolismo de cerca de 80% dos fármacos mais comumente utilizados pela população.[60] O gene CYP2D6 está localizado em 22q13.[1] e é composto por 9 éxons, com 1491 pares de bases codificando 497 aminoácidos e 8 introns.[61]

CYP2D6 é responsável pela metabolização de aproximadamente 25% dos medicamentos, codificando proteínas monoxigenases, que participam do metabolismo de fase I.[61,62] Essas enzimas fazem o metabolismo de drogas como antivirais, opioides, betabloqueadores, antidepressivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, anti-histamínicos e β bloqueadores, entre outros.[61,63]

A deficiência da atividade da CYP2D6 é herdada como uma característica autossômica recessiva e suas variantes genéticas podem ser CNVs ou SNPs.[7] Os SNPs são variações naturais encontradas nos genes e no CYP2D6 e podem ter influência significativa sobre o metabolismo, eficácia clínica e efeitos colaterais na terapêutica com fármacos, dependendo se modifica a sequência do aminoácido da proteína codificada e se tem consequências fisiológicas.[64] Se ocorrerem vários SNPs no mesmo gene, os genótipos resultantes podem formar os haplótipos, que seriam quando variantes genéticas diferentes se segregam junto na formação dos gametas, o que caracterizaria desequilíbrio de ligação. Existem muitos padrões funcionais de polimorfismo da família CYP que resultam em mutações como a substituição de nucleotídeo, mudança na matriz de leitura, defeitos de splicing, inserção/deleção, rearranjo em tandem, deleção de genes e duplicação.[65]

Essa alteração significativa de polimorfismos no gene CYP2D6 altera a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos como a risperidona e o aripiprazol, podendo levar à ocorrência de efeitos tóxicos e falha terapêutica, o que poderia explicar porque em alguns indivíduos a terapia medicamentosa se mostra ineficaz.[65]

Segundo o Comitê de Nomenclatura de Alelos do Citocromo P450 Humano (CYP), de 2010, o gene CYP2D6 é altamente polimórfico, com mais de 90 variantes alélicas, quais podem afetar significativamente a atividade enzimática, gerando 4 fenótipos diferentes de metabolizadores: 1) o de isoformas não funcionais (fracos); 2) o de isoformas com função reduzida (intermediário); 3) o de isoformas funcionais (normais) e, 4) o de isoformas com função aumentada (ultrarrápido).[65]

Geneticamente, os indivíduos que possuem 2 alelos normais ou um normal e um outro alterado são classificados como metabolizadores normais (NMs).[65] Já indivíduos com 2 cópias inativas do gene CYP2D6 são denominados metabolizadores lentos (PMs) e apresentam quebra lenta dos medicamentos, ou seja, têm capacidade diminuída de metabolização tornando os efeitos colaterais mais exacerbados e a dose padrão de certos medicamentos pode não funcionar como esperado e até 15% da população se encaixa neste subgrupo.[66] Os metabolizadores intermediários (IMs) podem, de alguma forma, ter o metabolismo dos medicamentos alterado, causando efeitos semelhantes aos PMs, mas não de forma tão pronunciada.[65] Já os ultrarrápidos (UMs) metabolizam os medicamentos muito rapidamente, pois possuem alelos que produzem enzimas com elevada atividade ou apresentam cópias extras de alelos (ex.: duplicações ou triplicações do gene).[58]

Globalmente, os fenótipos NMs e IMs são os mais comuns, compreendendo 43-67% das populações.[67] PMs e UMs são menos comuns, mas esses indivíduos correm maior risco de reações adversas ou falha do tratamento quando tratados com um medicamento que é metabolizado ou bioativado pela CYP2D6.[67]

Lopes et al.[68] relataram que a variante CYP2D6*3 exerce influência na metabolização de opioides. Sobre a importância da variante CYP2D6*4, Scantamburlo et al.[69] mostraram que esse alelo leva à mudança na matriz de leitura na posição 259 da proteína gerando uma enzima com pouca ou nenhuma função de metabolização.

Os alelos CYP2D6*3 e CYP2D6*4 são as variantes nulas mais importantes da proteína, responsáveis pela ausência da atividade enzimática causando desta forma metabolismo deficiente.[70] Esses alelos são os mais prevalentes eurodescendentes, o *3 aparece em 1,6% e o *4 em 18,5% dessa população.[67]

Os alelos da CYP2D6*1, CYP2D6*2, CYP2D6*33 e CYP2D6*35 são os normais; enquanto CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 e CYP2D6*6 expressam isoenzimas sem atividade, e CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*29 e CYP2D6*41 codificam enzimas com atividade reduzida.[71,72] O alelo CYP2D6*1 é considerado o alelo de referência e é frequentemente inferido quando nenhuma variante é detectada por teste de genotipagem.[70]

CONCLUSÃO

A partir desta revisão, conclui-se que o transtorno do espectro autista se manifesta de forma diversificada, e o entendimento de suas características clínicas, tratamento medicamento e conhecimento da farmacogenética aplicada a esses medicamentos é de suma importância para controle adequado de doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Contribuição dos autores

Fernanda Arissa Takii – Conceituação, metodologia
Isadora Kertscher - Análise formal
Rafael Fortaleza de Souza - Análise formal
Naiara Bozza Pegoraro - Administração do projeto
Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot - Administração do projeto
Jaqueline Carvalho de Oliveira - Supervisão
Mariane Wehmuth Furlan Eulálio - Supervisão
Mauricio Marcondes Ribas - Redação (esboço original)
Liya Regina Mikami - Redação (revisão e edição)

REFERÊNCIAS

1. Bialer M, Voltolini R. Autismo: história de um quadro e o quadro de uma história. Psicol Estud. 2022;27:e45865. https://doi.org/10.4025/psicolestud.v27i0.45865
2. First MB, American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2022.
3. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. Neurosci Bull. 2017;33(2):183-93. https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y
4. Mano-Sousa BJ, Pedrosa AM, Alves BC, Galdurós JCF, Belo VS, Chaves VE, et al. Effects of risperidone in autistic children and young adults: a systematic review and meta-analysis. Curr Neuropharmacol. 2021;19(4):538-52. https://doi.org/10.2174/1570159x18666200529151741
5. Vanwong N, Ngamsamut N, Medhasi S, Puangpetch A, Chamnanphon M, Tan-Kam T, et al. Impact of CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Thai children and adolescents with autism spectrum disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(2):185-91. https://doi.org/10.1089/cap.2014.0171
6. Munro AW, Lindsay JG. Bacterial cytochromes P-450. Mol Microbiol. 1996;20(6):1115-25. https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1996.tb02632.x
7. Raposo ACB. Variação genética do gene CYP2D6 na analgesia do parto: abordagem farmacogenómica [dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2011. Available from: https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/18449
8. Gomes PTM, Lima LHL, Bueno MKG, Araújo LA, Souza NM. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. J Pediatr (Rio J). 2015;91(2):111-21. https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.08.009
9. Sousa L, De Meireles H, Pessoa J. A inclusão do aluno autista em uma escola da rede estadual de ensino de João Pessoa [trabalho de conclusão de curso]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2020. Available from: https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/17947
10. Fernandes CS, Tomazelli J, Girianelli VR. Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. Psicol USP. 2020;31:e200027. Available from: https://doi.org/10.1590/0103-6564e200027
11. Centers for Disease Control and Prevention. Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network. 2024. Available from: https://www.cdc.gov/autism/addm-network/index.html
12. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56(6):466-74. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013
13. James LW, Pizur-Barnekow KA, Schefkind S. Online survey examining practitioners' perceived preparedness in the early identification of autism. Am J Occup Ther. 2014;68(1):e13-20. https://doi.org/10.5014/ajot.2014.009027
14. Organização das Nações Unidas. OMS afirma que autismo afeta uma em cada 160 crianças no mundo. ONU News. 2017. Available from: https://news.un.org/pt/audio/2017/04/1201661
15. Mottron L, Bzdok D. Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? Mol Psychiatry. 2020;25(12):3178-85. https://doi.org/10.1038/s41380-020-0748-y
16. King MD, Fountain C, Dakhlallah D, Bearman PS. Estimated autism risk and older reproductive age. Am J Public Health. 2009;99(9):1673-9. https://doi.org/10.2105/ajph.2008.149021
17. Schieve LA, Rice C, Devine O, Maenner MJ, Lee LC, Fitzgerald R, et al. Have secular changes in perinatal risk factors contributed to the recent autism prevalence increase? Development and application of a mathematical assessment model. Ann Epidemiol. 2011;21(12):930. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.08.009
18. Parner ET, Thorsen P, Dixon G, De Klerk N, Leonard H, Nassar N, et al. A comparison of autism prevalence trends in Denmark and Western Australia. J Autism Dev Disord. 2011;41(12):1601-8. https://doi.org/10.1007/s10803-011-1186-0
19. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. Int J Epidemiol. 2009;38(5):1224-34. https://doi.org/10.1093/ije/dyp261
20. Evêncio KMM, Cristina H, Menezes S, Fernandes P. Transtorno do espectro do autismo: considerações sobre o diagnóstico. ID Online Rev Psicol. 2019;13(47):234-51. https://doi.org/10.14295/idonline.v13i47.1983
21. Lederman VRG, Goulart AL, Santos AMN, Schwartzman JS. Rastreamento de sinais sugestivos de TEA em prematuros com muito baixo peso ao nascer. Psicol Teor Prat. 2018;20(3):86-99. https://doi.org/10.5935/1980-6906/psicologia.v20n3p86-99
22. Gupta AR, State MW. Autismo: genética. Braz J Psychiatry. 2006;28(Suppl 1):s29-38. https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000500005
23. Ivanov HY, Stoyanova VK, Popov NT, Vachev TI. Autism spectrum disorder – a complex genetic disorder. Folia Med (Plovdiv). 2015;57(1):19-28. https://doi.org/10.1515/folmed-2015-0015
24. Maria S, Brito MC. Transtornos do espectro do autismo e educação inclusiva: análise de atitudes sociais de professores e alunos frente à inclusão. Rev Educ Espec. 2017;30(59):657-68. https://doi.org/10.5902/1984686X28086
25. Eapen V. Genetic basis of autism: is there a way forward? Curr Opin Psychiatry. 2011;24(3):226-36. https://doi.org/10.1097/yco.0b013e328345927e
26. Manoli DS, State MW. Autism spectrum disorder genetics and the search for pathological mechanisms. Am J Psychiatry. 2021;178(1):30-8. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20111608
27. Trost B, Engchuan W, Nguyen CM, Thiruvahindrapuram B, Dolzhenko E, Backstrom I, et al. Genome-wide detection of tandem DNA repeats that are expanded in autism. Nature. 2020;586(7827):80-6. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2579-z
28. Doan RN, Lim ET, De Rubeis D, Betancur C, Cutler DJ, Chiocchetti AG, et al. Recessive gene disruptions in autism spectrum disorder. Nat Genet. 2019;51(7):1092-8. https://doi.org/10.1038/s41588-019-0433-8
29. Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. Am J Hum Genet. 2014;94(5):677-94. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.03.018
30. Yuen RKC, Merico D, Bookman M, Howe JL, Thiruvahindrapuram B, Patel RV, et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. Nat Neurosci. 2017;20(4):602-11. https://doi.org/10.1038/nn.4524
31. Miles JH. Autism spectrum disorders – a genetics review. Genet Med. 2011;13(4):278-94. https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181ff67ba
32. Genovese A, Butler MG. Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD). Int J Mol Sci. 2020;21(13):1-18. https://doi.org/10.3390/ijms21134726
33. Ho KS, Wassman ER, Baxter AL, Hensel CH, Martin MM, Prasad A, et al. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders using an ultra-high resolution chromosomal microarray optimized for neurodevelopmental disorders. Int J Mol Sci. 2016;17(12):1-13. https://doi.org/10.3390/ijms17122070
34. Woodbury-Smith M, Paterson AD, O'Connor I, Zarrei M, Yuen RKC, Howe JL, et al. A genome-wide linkage study of autism spectrum disorder and the broad autism phenotype in extended pedigrees. J Neurodev Disord. 2018;10(1):20. https://doi.org/10.1186/s11689-018-9238-9
35. Zhou X, Feliciano P, Shu C, Wang T, Astrovskaya I, Hall JB, et al. Integrating de novo and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes. Nat Genet. 2022;54(9):1305-19. https://doi.org/10.1038/s41588-022-01148-2

36. Lombardo MV, Lai MC, Baron-Cohen S. Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. Mol Psychiatry. 2019;24(10):1435-50. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0321-0

37. Myers SM, Johnson CP, Lipkin PH, Cartwright JD, Desch LW, Duby JC, et al. Management of children with autism spectrum disorders. Pediatrics. 2007;120(5):1162-82. https://doi.org/10.1542/peds.2007-2362

38. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. J Clin Invest. 2008;118(1):6-14. https://doi.org/10.1172/JCI32483

39. Meza N, Rees R, Escobar Liquitay CM, Franco JVA, Sguassero Y, Williams K, et al. Atypical antipsychotics for autism spectrum disorder: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022;5:CD015114. https://doi.org/10.1002/14651858.CD014965

40. Shafiq S, Pringsheim T. Using antipsychotics for behavioral problems in children. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(13):1475-88. https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1509069

41. Willner K, Vasan S, Patel P, Abdijadid S. Atypical antipsychotic agents. Annu Rep Med Chem. 2024;21(C):1-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448156/

42. Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD005594. https://doi.org/10.1002/14651858.cd005594.pub3

43. Severance EG, Dickerson FB, Yolken RH. Autoimmune phenotypes in schizophrenia reveal novel treatment targets. Pharmacol Ther. 2018;189:184-96. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.005

44. Youngster I, Zachor DA, Gabis LV, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, Britzi M, et al. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. Dev Med Child Neurol. 2014;56(10):990-4. https://doi.org/10.1111/dmcn.12470

45. Dean L. Risperidone therapy and CYP2D6 genotype. In: Medical genetics summaries. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2017. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425795/

46. Panizzutti B, Bortolasci CC, Spolding B, Kidnapillai S, Connor T, Richardson MF, et al. Biological mechanism(s) underpinning the association between antipsychotic drugs and weight gain. J Clin Med. 2021;10(18):1-17. https://doi.org/10.3390/jcm10184095

47. Hutchinson J, Folawemi O, Bittla P, Kaur S, Sojitra V, Zahra A, et al. The effects of risperidone on cognition in people with autism spectrum disorder: a systematic review. Cureus. 2023;15(9):e43689. https://doi.org/10.7759/cureus.45524

48. Maneeton N, Maneeton B, Putthisri S, Woottiluk P, Narkpongphun A, Srisurapanont M. Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:1811-20. https://doi.org/10.2147/ndt.s151802

49. Gettu N, Saadabadi A. Aripiprazole. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547739/

50. Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity. Curr Neuropharmacol. 2017;15(8):1192-207. https://doi.org/10.2174/1570159X15666170413115754

51. Urban AE, Cubała WJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. Psychiatr Pol. 2017;51(6):1059-77. https://doi.org/10.12740/pp/65307

52. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2016;6:CD009043. https://doi.org/10.1002/14651858.cd009043.pub3

53. Kurisu K, Yoshiuchi K. Comparison of antipsychotics for the treatment of patients with delirium and QTc interval prolongation: a clinical decision analysis. Front Psychiatry. 2021;12:687414. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.609678

54. Stogios N, Smith E, Bowden S, Tran V, Asgariroozbehani R, McIntyre WB, et al. Metabolic adverse effects of off-label use of second-generation antipsychotics in the adult population: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychopharmacology. 2022;47(3):664-72. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01163-7

55. Jiwanmall S, Gopalakrishnan R, Kuruvilla A. Tardive laryngeal dystonia with risperidone – a case report. Indian J Psychiatry. 2021;63(3):306-8. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_340_20

56. Pondé MP, Freire ACC. Increased anxiety, akathisia, and suicidal thoughts in patients with mood disorder on aripiprazole and lamotrigine. Case Rep Psychiatry. 2015;2015:419746. https://doi.org/10.1155/2015/419746

57. Prado CM. Farmacogenética em psiquiatria: busca de marcadores de refratariedade em pacientes deprimidos submetidos à ECT [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2018. Available from: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-06062016-113945/

58. Pondé MP, Freire ACC. Farmacogenômica e doença cardiovascular: onde estamos e para onde vamos. Arq Bras Cardiol. 2020;115(4):690-700. https://doi.org/10.36660/abc.20200151

59. Kawashima A, Satta Y. Substrate-dependent evolution of cytochrome P450: rapid turnover of the detoxification-type and conservation of the biosynthesis-type. PLoS One. 2014;9(6):e100059. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100059

60. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

61. Nahid NA, Johnson JA. CYP2D6 pharmacogenetics and phenoconversion in personalized medicine. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2022;18(11):769-84. https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2160317

62. Henriques TB. Estudo de frequência de polimorfismos em genes envolvidos no risco de efeitos adversos da risperidona em uma amostra da população brasileira [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2015.

63. Skadrić I, Stojković O. Defining screening panel of functional variants of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4 genes in Serbian population. Int J Legal Med. 2020;134(2):433-9. https://doi.org/10.1007/s00414-019-02234-7

64. Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2002;53(2):111-22. https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x

65. Zhou J, Blundell J, Ogawa S, Kwon CH, Zhang W, Sinton C, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice. J Neurosci. 2009;29(6):1773-83. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5685-08.2009

66. Laika B, Leucht S, Heres S, Steimer W. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? Pharmacogenomics J. 2009;9(6):395-403. https://doi.org/10.1038/tpj.2009.23

67. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. Recommendations for clinical CYP2D6 genotyping allele selection: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group, and the European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy. J Mol Diagn. 2021;23(9):1047-64. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.05.013

68. Lopes GS, Lopes JL, Bielinski SJ, Armasu SM, Zhu Y, Cavanaugh DC, et al. Identification of sex-specific genetic associations in response to opioid analgesics in a White, non-Hispanic cohort from Southeast Minnesota. Pharmacogenomics J. 2022;22(2):117-25. https://doi.org/10.1038/s41397-022-00265-9

69. Scantamburlo G, Tziolia K, Zopf M, Bernardinelli E, Soyal SM, Civello DA, et al. Allele drop out conferred by a frequent CYP2D6 genetic variation for commonly used CYP2D6*3 genotyping assays. Cell Physiol Biochem. 2017;43(6):2297-309. https://doi.org/10.1159/000484380

70. Kane M. CYP2D6 overview: allele and phenotype frequencies. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601/

71. Alvarado AT, Ybañez-Julca R, Muñoz AM, Tejada-Bechi C, Cerro R, Quiñones LA, et al. Frequency of CYP2D6*3 and *4 and metabolizer phenotypes in three mestizo Peruvian populations. Pharmacia. 2021;68(4):891-8.

72. Leitão LPC, Souza TP, Rodrigues JCG, Fernandes MR, Santos S, Santos NPC. The metabolization profile of the CYP2D6 gene in Amerindian populations: a review. Genes (Basel). 2020;11(3):1-12. https://doi.org/10.3390/genes11030262

BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00010

Vitiligo: descobertas em sua patogênese e novas terapias

Vitiligo: discoveries in its pathogenesis and new therapies

Carolina Silva Poiani[1], Gisele Moss Troiano[1], Inácio Skraba Silva[1], Johann Costa Migliorini[1], Maria Clara Messias Gomes[1], Rafaela Precoma Erdmann[1], Irlena Monica Wisniewska de Moura[1]

RESUMO

Introdução: Vitiligo é doença autoimune caracterizada pela perda progressiva de melanócitos no organismo, resultando em manchas cutâneas hipocrômicas e acrômicas. Apresenta-se em 0,4-2% da população mundial, é mais prevalente em mulheres e nos africanos, e menos em europeus e orientais.

Objetivo: Revisar os seus mecanismos e analisar principais hipóteses atribuídas à sua manifestação e tratamentos existentes.

Método: Revisão narrativa com busca de artigos publicados entre 2008 e 2023 no Pubmed, Researchgate, Google Acadêmico e SciELO.

Resultado: Foram selecionados 10 artigos com ênfase nas novas hipóteses fisiopatológicas e abordagens terapêuticas atuais.

Conclusão: Vitiligo é doença autoimune que envolve predisposição genética, estresse oxidativo e respostas imunológicas anômalas. Portanto, a complexidade dos mecanismos subjacentes à doença é desafio frente às estratégias terapêuticas. As terapias atuais visam interromper a progressão das lesões e promover a repigmentação conforme a manifestação clínica e localização das máculas.

PALAVRAS-CHAVE: Vitiligo. Terapêutica. Patologia. Autoimunidade.

ABSTRACT

Introduction: Vitiligo is an autoimmune disease characterized by the progressive loss of melanocytes, resulting in hypochromic and achromic skin patches. It affects 0.4–2% of the global population and is more prevalent in women and Africans, and less in Europeans and Asians.

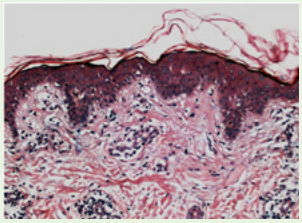
Objective: To review its mechanisms and analyze the main hypotheses underlying its manifestation and existing treatments.

Method: Narrative review searching for articles published between 2008 and 2023 in PubMed, Researchgate, Google Scholar, and SciELO.

Result: Ten articles were selected, emphasizing new pathophysiological hypotheses and current therapeutic approaches.

Conclusion: Vitiligo is an autoimmune disease involving genetic predisposition, oxidative stress, and abnormal immune responses. Therefore, the complexity of the mechanisms underlying the disease presents a challenge for therapeutic strategies. Current therapies aim to halt lesion progression and promote repigmentation depending on the clinical manifestation and location of the patches.

KEYWORDS: Vitiligo. Therapeutics. Pathology. Autoimmunity.



Marchioro et al.[3]

Mensagem Central

Vitiligo é doença autoimune caracterizada pela destruição progressiva dos melanócitos causada pela presença em excesso de linfócitos citotóxicos (TCD8+), o que leva ao surgimento de manchas hipocrômicas e acrômicas na pele. Assim, examinar os seus mecanismos fisiopatológicos, explorar as principais hipóteses sobre suas causas e analisar os tratamentos atualmente disponíveis é pertinente à atualidade.

Perspectiva

Vitiligo é doença multifatorial envolvendo fatores genéticos, estresse oxidativo e respostas imunológicas anormais. O seu tratamento segue 3 abordagens principais: uso de corticoides tópicos, terapia com nbUVB e excimer laser. Essas terapias têm como objetivo interromper a progressão das lesões e promover a repigmentação, variando conforme a manifestação clínica e a localização das máculas.

[1]*Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.*

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: carolpoianii@gmail.com | Editor Associado: Nelson Adami Andreollo

Como citar:
Poiani CS, Troiano GM, Silva IS, Migliorini JC, Gomes MCM, Erdmann RP, de Moura IMW. Vitiligo: descobertas em sua patogênese e novas terapias.. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00010

CC BY

INTRODUÇÃO

O vitiligo é doença autoimune caracterizada pela perda progressiva de melanócitos no organismo, resultando na aparição de manchas hipocrômicas e acrômicas em diversas regiões da pele.[1-3] Essa é condição crônica que possui 2 manifestações clínicas principais, dividindo-se em vitiligo segmentar (VS) e vitiligo não segmentar (VNS).[2,4] A primeira forma apresenta-se, normalmente, em área do corpo de forma linear ou em blocos.[2,4] Já o VNS inclui outras formas como focal, mucoso, acrofacial, generalizado, universal, misto e outras formas raras cuja principal característica é a presença de máculas ou manchas bilaterais pelo corpo.[2,4] O vitiligo acomete 0,4-2% da população mundial e sua prevalência é muito variável, sendo maior em africanos e europeus e menor em orientais.[2,3] De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia, em 2019, as prevalências populacionais em alguns países no mundo eram: China, 0,09%; Dinamarca, 0,38%; Estados Unidos, 0,40-2%; Índia, 1,13%.[5]

O objetivo deste estudo foi revisar e atualizar os mecanismos fisiopatológicos do vitiligo, analisando as principais hipóteses atribuídas à manifestação da doença e os tratamentos existentes.

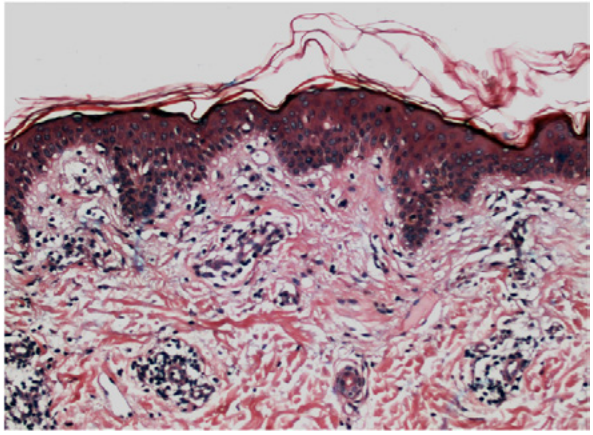
MÉTODO

Revisão narrativa com busca de artigos publicados entre 2008 e 2023 nos seguintes bancos de dados: Pubmed, Researchgate, Google Acadêmico e SciELO. Após a leitura dos títulos e resumos, os que não atenderam adequadamente aos objetivos desta pesquisa foram excluídos, e selecionados 10 artigos com ênfase naqueles que apresentaram as hipóteses fisiopatológicas e abordagens terapêuticas dos anos de 2015 a 2023. Os critérios de inclusão envolvidos na seleção de artigos foram artigos publicados nos últimos 10 anos e que abordassem o conteúdo desejado da fisiopatologia e terapêutica. A pesquisa envolveu os descritores "vitiligo", "terapêutica", "patologia" e "autoimunidade" e seus correspondentes em inglês.

DISCUSSÃO

O vitiligo é discromia adquirida crônica que resulta na perda de melanócitos na camada basal da epiderme e na consequente perda de pigmentação das áreas afetadas.[3,6,7] As lesões características são máculas branco calcárias, amelanóticas, não escamosas e de bordas variadas.[7] Elas podem ser encontradas por toda a pele e áreas de membrana mucosa, inclusive com o possível envolvimento de folículos pilosos podendo ser acompanhada de manifestações sistêmicas como surdez neurossensorial, uveíte, tiroidite.[3] Os padrões de distribuição e características clínicas do vitiligo permite classificar sua manifestação em VS e VNS.[4] Enquanto o VS se apresenta em área corpórea unilateral, de forma linear ou em blocos tendendo a estabilização, o outro tipo é mais predominante e se manifesta de modo simétrico geralmente nas superfícies extensoras e flexoras e as lesões tendem a evoluir ao longo do tempo.[4] VNS pode se apresentar ainda sobre várias formas como acrofacial, mucosa, generalizada, e universal.[4]

Sob o ponto de vista histopatológico, suas lesões afetam tanto o epitélio como a porção superficial da derme.[3] Na camada basal da epiderme há redução significativa da melanina e dos melanócitos presentes, como também presença de infiltrado inflamatório linfocítico, predominando linfócitos TCD3+ e TCD8+ em áreas perivasculares da derme (Figura 1).[3] Além disso, há aumento da quantidade de células de Langerhans na epiderme, melanócitos com dendritos curtos e apresentando poucos melanossomos e vacuolização dos melanócitos da camada basal da epiderme.[3] Entre outras alterações encontradas há o espessamento da membrana basal e do estrato córneo da epiderme, apresentando corneócitos maiores como forma de compensar a diminuição de queratinócitos nas áreas com vitiligo.[3] As lesões também podem apresentar acantose e defeitos nos elementos de adesão entre os queratinócitos e/ou melanócitos, como por exemplo das E-caderinas, dificultando a adesão celular.[3]

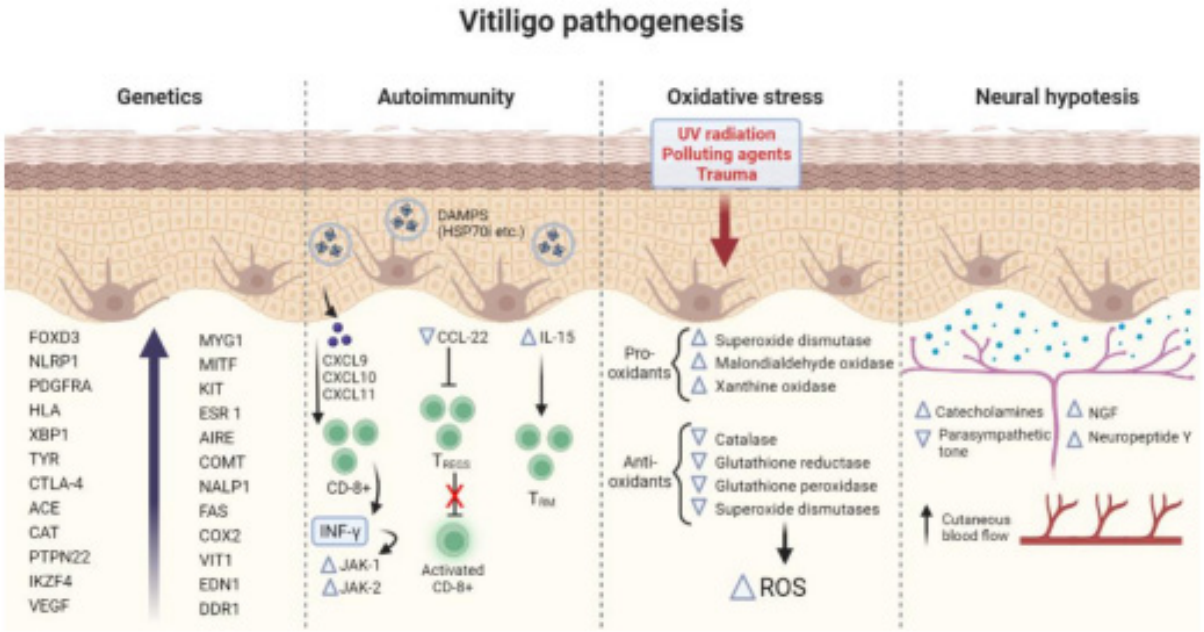


Fonte: Marchioro et al.[3]

FIGURA 1 — Vitiligo ativo (H&E×40)

A fisiopatologia do vitiligo é multifatorial, englobando diversos fatores, dentre eles genéticos, autoimunes, ambientais e neurais, resultando na elaboração de várias hipóteses para tentar explicar sua patogênese (Figura 2).[6]

Uma das hipóteses sugere que a genética desempenha papel significativo na incidência.[3] Estima-se que entre 75-83% dos indivíduos afetados apresentam componentes de herança genética.[3] Por ser doença multifatorial com herança de padrão poligênico, o mapeamento genético para a análise dos fatores de risco é extenso e abrange diversos genes cuja expressão pode estar associada ao vitiligo.[3] Entre esses genes, destaca-se o fator de transcrição XBP1 localizado no cromossomo 22q12.[3,8,9] Ele regula a expressão de genes como o HLA classe II, frequentemente relacionado às doenças autoimunes, sendo o vitiligo um exemplo.[3,8,9] Nos resíduos 135 para HLA-DQB1 e 46 para HLA-B foram encontradas alterações nos aminoácidos que indicam susceptibilidade aumentada na população chinesa.[3,8,9] Além disso, 3 loci em 1p31.3 – p32.2, 7q21.[11] e 8p12 foram associados ao aumento da vulnerabilidade em europeus e o loci 4q13-q21 à população asiática.[3,8,9]



Fonte: Diotallevi et al.[6]

FIGURA 2 — Teorias da patogênese do vitiligo

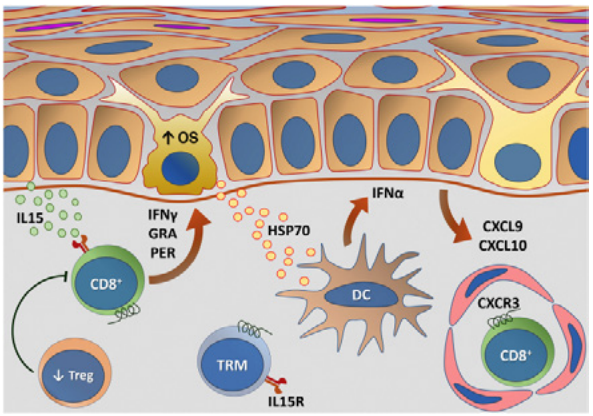
Destes descritos, FOXD3 foi o gene presente no loci 1p31.3 – p32.2 e PDGFRA ao loci 4q13-q21.[3,8,9] Além dos mencionados anteriormente, HLA-A*33, HLA-Aw*31, HLA-DR4, HLA-DR7 e HLA-DQB1*0303 foram identificados como fatores de risco para o vitiligo em diferentes populações.[3,8,9]

Outra hipótese para explicar a patogênese do vitiligo, determinando ponto crucial no início da sintomatologia, seria a interação dos melanócitos com espécies reativas de oxigênio (EROs), como o O2- e H2O2, em processo de estresse oxidativo.[2] Na perspectiva do organismo afetado, o acúmulo de EROs ocorre tanto por fatores externos, tal qual a exposição à radiação ultravioleta (UV) e medicamentos quanto por fatores internos, devido às propensões genéticas que estimulam a produção dessas moléculas em reações metabólicas com alta demanda mitocondrial.[2] Em especial, os melanócitos atuam como instigadores e vítimas do estresse oxidativo, pois o processo de melanogênese resulta em quantidades significativas de O2- e proteínas enroladas incorretamente, favorecendo ambiente pró-oxidativo.[2] Por consequência, há hiperatividade da enzima superóxido dismutase 2 responsável por degradar o radical O2- em H2O2 e O2-.[2] Essa enzima também está relacionada à reação das proteínas desdobradas, enquanto as principais linhas de defesa contra o desbalanceamento entre oxidantes e antioxidantes, como a glutationa e o NFR2, possuem efeitos limitados na doença.[1] Além disso, no vitiligo há equilíbrio redox desregulado associado à baixa expressão de catalase, enzima que protege as células das EROs.[2] Assim, o estado de estresse oxidativo e inflamação contínua aumentam a citotoxicidade dos melanócitos, provocando apoptose dessas células em níveis patológicos ainda no período subclínico.[2] O acúmulo de espécies reativas de oxigênio pode desencadear mudanças no retículo endoplasmático do melanócito resultando no acúmulo de proteínas defeituosas e ativando o fenômeno de estresse celular conhecido como reação das proteínas desdobradas.[2,6]

Adicionalmente, uma das principais hipóteses amplamente investigadas na fisiopatologia do vitiligo é a relação com a autoimunidade.[2,3] A patogênese dessa doença é marcada pela participação do sistema imune inato. Em lesões do vitiligo podem ser encontradas células dendríticas, macrófagos e células Natural Killer.[3] Além disso, há a presença de citocinas pró-inflamatórias características da imunidade inata, como interleucinas 6, 8, 12 e 15 e fator de necrose tumoral alfa.[2,3] Uma das grandes hipóteses é que o estresse oxidativo nos melanócitos estimula a secreção de exossomas contendo proteínas chaperonas e padrões moleculares associados à danos, e assim, entregando autoantígenos às células dendríticas que sofrem maturação para células apresentadoras de antígenos.[2,3] O padrões moleculares associados à danos com maiores relações com o vitiligo é a chaperona Heat Shock 70.[2,3] Elas são proteínas extracelulares que previnem o dobramento incorreto das proteínas e têm potencial para induzir a maturação e ativação de células dendríticas.[2,3] Entretanto, em condições de estresse fisiológico, elas podem ser secretadas pelas células e serem liberadas no meio extracelular.[3] Assim, seu reconhecimento por células do sistema imune resulta em sinalização para a liberação de citocinas como interferon-alfa (IFN-alfa).[3]

Essa participação do sistema imune inato propicia também a ativação do sistema imune adaptativo.[3] IFN-gama produzido pelas células dendríticas estimula a produção de quimiocinas como CXCL9 e CXCL10 pelos queratinócitos, resultando no recrutamento de células T.[3,8] Os linfócitos TCD8+ recrutados para a epiderme

e derme causam danos aos melanócitos através da liberação de perforinas, granenzimas e citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e interferon-gama, resultando na destruição dessas células produtoras de melanina (Figura 3).[3] Citocinas como o IFN-gama, considerado central na autoimunidade do vitiligo, e o TNF-alfa são significativamente importantes nesse contexto.[3] IFN-gama promove o recrutamento de células TCD8+ autorreativas para a pele.[3] Essas células secretam maiores quantidades dessa citocina, as quais induzem a produção de receptores CXCL9 e CXCL10 pelos queratinócitos para recrutar mais células T e promover a progressão do vitiligo.[2-4,8] Quando o IFN-gama é neutralizado por tratamento com anticorpos ou quando as células T não têm expressão de CXCR3, as células T autorreativas não conseguem migrar para a pele e, portanto, não causam vitiligo.[2-4,8] A regulação de IFN-gama envolve receptores de quimiocinas e seus ligantes, como CXCL9, CXCL10 e CXCL11.[4,8]



Fonte: Marchioro et al.3

FIGURA 3 — Representação das alterações relacionadas com a imunidade adaptativa do vitiligo

Também há a participação de fatores neurológicos no vitiligo tanto em aspectos clínicos, em virtude de sua apresentação seguindo os dermátomos no vitiligo segmentar quanto nos mecanismos patológicos gerais.[3,6] Estudos comparando a atividade do sistema nervoso simpático na pele entre indivíduos com ambas apresentações de vitiligo e pacientes sem a condição, concluíram que as lesões segmentares apresentaram atividade até 3 vezes maior da microcirculação local, sugerindo disfunção do sistema nervoso simpático que contribuiria na fisiopatologia do VS.[3,6,10] Outro fator seria a atuação aumentada dos neuropeptídeos e fatores de crescimento neuronal em torno das áreas de lesão, a qual está associada com situações de estresse.[3,6,10] Como consequência, a ocorrência conjunta de vitiligo e estresse emocional severo pode causar exacerbação do quadro, ligando-se às outras hipóteses sobre a patogênese para explicar as correlações complexas no metabolismo afetado.[3,10]

O tratamento do vitiligo depende da manifestação da doença.[7] Os tratamentos diferem conforme localização e evolução, necessitando de acompanhamento e avaliação de 3-6 meses após início da linha de atuação.[7] Para o seu tratamento existem as diretrizes da Associação Britânica de Dermatologistas de 2021, as diretrizes alemãs S1 de 2023 e o consenso do Fórum Europeu de Dermatologia de 2012.[7] Eles estabelecem que tanto o vitiligo não segmentar quanto o segmentar devem seguir 3 linhas de tratamento, com algumas mudanças dependendo da manifestação da doença, além de psicoterapia e autocuidado com proteção UV.[7]

Para o VNS, existem 3 objetivos possíveis durante o procedimento terapêutico, sendo a eles estabilização, repigmentação e despigmentação.[7] A primeira linha consiste no uso de corticosteroides tópicos (TCs) 1 vez ao dia.[7] A segunda linha proporciona nbUVB (UV-B de banda estreita) com ou sem TCs.[7] Já na terceira linha há opções como excimer laser ou luz, acrescidos de TCs para doença localizada.[7] Para adultos com VNS em mãos e pés com resposta ineficiente a outros tratamentos, a terceira linha baseia-se no laser de CO2 (1 vez ao mês por 5 meses) em combinação com 5-fluorouracil (1 vez por dia durante 7 dias por mês durante 5 meses).[7]

Para o VS, são 2 objetivos principais, ou seja, a estabilização e a repigmentação.[7] A primeira linha de tratamento é o uso de TCs uma vez ao dia por até 3 meses.[7] A segunda também consiste em terapia localizada com nbUVB.[7] Em caso de progressão sob tratamento tópico recomenda-se lâmpada monocromática excimer ou laser.[7] Caso contrário, o laser ou excimer são considerados da terceira linha de tratamento.[7]

CONCLUSÃO

O vitiligo é doença autoimune complexa e multifatorial, caracterizada pela perda de pigmentação devido à diminuição de melanócitos na camada basal da epiderme. Possui 2 classificações: VS e VNS. Sua etiologia envolve predisposição genética, destacando-se o fator de transcrição XBP1 localizado no cromossomo 22q12; estresse oxidativo, decorrente da interação entre os melanócitos e as espécies reativas de oxigênio (EROS); e respostas imunológicas anômalas, marcadas pela presença de células dendríticas, macrófagos, células natural killer e citocinas pró-inflamatórias características da imunidade inata. Além disso, a disfunção do sistema nervoso simpático pode contribuir na fisiopatologia do VS. As terapias atuais, como corticoides tópicos, fototerapia com UVB de banda estreita e excimer laser, tem como objetivo interromper a progressão das lesões e promover a repigmentação conforme a manifestação clínica e a localização das máculas.

Contribuição dos autores

Carolina Silva Poiani – Investigação, Redação do projeto (esboço original)
Gisele Moss Troiano – Investigação, Redação do projeto (esboço original)
Inácio Skraba Silva – Metodologia, Redação do projeto (esboço original), Redação do projeto (revisão e edição)
Johann Costa Migliorini – Conceituação, Redação do projeto (esboço original), Redação do projeto (revisão e edição)
Maria Clara Messias Gomes – Investigação, Redação do projeto (esboço original)
Rafaela Precoma Erdmann – Conceituação, Redação do projeto (esboço original)
Irlena Monica Wisniewska de Moura - Administração do Projeto, Redação do projeto (revisão e edição)

REFERÊNCIAS

1. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. Dermatology. 2020;236(6):571-92. https://doi.org/10.1159/000506103

2. Chang WL, Ko CH. The role of oxidative stress in vitiligo: an update on its pathogenesis and therapeutic implications. Int J Mol Sci. 2023; 12(6):936. doi: https://doi.org/10.3390/ijms24060936

3. Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Dellatorre G, Miot HA. Update on the pathogenesis of vitiligo. An Bras Dermatol. 2022;97(4):478–90. https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.09.008

4. de Souza BRA, Ferreira JP, Besson JCF. Novas descobertas acerca dos aspectos imunológicos do vitiligo e sua relação com o biopsicossocial de mulheres acometidas. Braz J Dev. 2023;9(7):22804–20. doi: https://doi.org/10.34117/bjdv9n7-114

5. Lamas M. Universidade de Santa Cruz do Sul. Departamento de Ciências da Vida. Curso de Biomedicina [dissertação]. Santa Cruz do Sul: UNISC; [data desconhecida]. Disponível em: https://repositorio.unisc.br/jspui/bitstream/11624/2972/1/M%c3%a1rcia%20Costa%20Lamas.pdf

6. Diotallevi F, Gioacchini H, De Simoni E, Marani A, Candelora M, Paolinelli M, et al. Vitiligo, from pathogenesis to therapeutic advances: state of the art. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4910. https://doi.org/10.3390/ijms24054910

7. Marzano AV, Alberti-Violetti S, Maronese CA, Avallone G, Jommi C. Vitiligo: unmet need, management and treatment guidelines. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(12):e2023316S. https://doi.org/10.5826/dpc.1304s2a316s

8. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment. Annu Rev Immunol. 2020;38:621–48. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100919-023531

9. Spritz RA, Santorico SA. The genetic basis of vitiligo. J Invest Dermatol. 2021;141(2):265–73. https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.06.004

10. Mohammed GF, Gomaa AHA, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. World J Clin Cases. 2015;3(3):221–30. https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i3.221

BioSCIENCE Artigo Original
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00011

Análise têmporo-espacial da mortalidade por Lupus Eritematoso Sistêmico no Brasil, entre 2011 e 2021

Temporal-spatial analysis of mortality from Lupus in Brazil, between 2011 and 2021

Thelma Larocca Skare[1], Vitor Hugo Mariano[1], Davi Canteri Mendelski[1], Fernanda Ritt de Souza[1], Isadora Candotti Sperotto[1], Leonardo Moreira Dias[1], Pedro Canteri Mendelski[1], Tailla Cristina de Oliveira[1]

RESUMO

Introdução: LES apresenta epidemiologia global marcada por variações na prevalência que podem ser atribuídas a fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos. Afeta predominantemente mulheres em idade fértil. Estudos demonstraram que a prevalência dele é maior em populações negras e asiáticas, enquanto populações de etnia branca apresentam taxas menores.

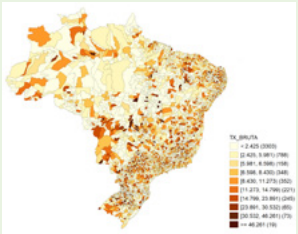
Objetivo: Analisar a mortalidade por Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) no Brasil entre 2011 e 2021, levando em consideração sua distribuição têmporo-espacial.

Método: Desenvolveu-se sob o escopo epidemiológico descritivo e baseado em dados extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS). Foram analisadas variáveis como sexo, faixa etária, etnia, estado civil, escolaridade, local do óbito e residência. A tendência temporal foi avaliada por regressão joinpoint, e a distribuição espacial, por índices de Moran Global e local.

Resultados: Entre 2011 e 2021, foram registrados 11.195 óbitos por LES, dado este que representa taxa de mortalidade média de 0,49/100 mil habitantes, com a predominância de mulheres (89%) e maior incidência em indivíduos de 40-49 anos de idade (19,46%). As maiores taxas foram nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. A análise demonstrou autocorrelação positiva e aglomerados significativos nas regiões mencionadas.

Conclusão: Existem disparidades regionais e estratégias específicas para ampliar o acesso ao diagnóstico precoce e tratamento adequado são necessárias, especialmente nas regiões vulneráveis.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus eritematoso sistêmico. Mortalidade. Epidemiologia. Distribuição espacial. Brasil.



Taxa de mortalidade bruta por lúpus no Brasil (2011-2021)

Mensagem Central

LES apresenta epidemiologia global marcada por variações na prevalência que podem ser atribuídas a fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos. Apresenta ampla gama de sinais e sintomas. Clinicamente, os pacientes podem experimentar manifestações dermatológicas como erupções cutâneas e fotossensibilidade, além de artrite ou artralgia. Sintomas sistêmicos incluem fadiga, febre e perda de peso. É doença complexa que apresenta desafios diagnósticos devido à sua ampla gama de manifestações clínicas e sobreposições com outras condições.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) has a global epidemiology marked by variations in prevalence that can be attributed to genetic, environmental, and socioeconomic factors. It predominantly affects women of childbearing age. Studies have shown that its prevalence is higher in Black and Asian populations, while white populations have lower rates.

Objective: To analyze mortality from in Brazil between 2011 and 2021, taking into account its temporal-spatial distribution.

Method: It was developed under the descriptive epidemiological scope and based on data extracted from the Mortality Information System (SIM/DATASUS). Variables such as sex, age group, ethnicity, marital status, education, place of death, and residence were analyzed. The temporal trend was assessed by joinpoint regression, and the spatial distribution was assessed by Global and local Moran indices.

Result: Between 2011 and 2021, 11,195 deaths from SLE were recorded, representing an average mortality rate of 0.49/100,000 inhabitants, with a predominance of women (89%) and a higher incidence in individuals aged 40-49 years (19.46%). The highest rates were in the South, Southeast, and Central-West regions. The analysis demonstrated positive autocorrelation and significant clusters in the aforementioned regions.

Conclusion: Regional disparities exist, and specific strategies to expand access to early diagnosis and appropriate treatment are needed, especially in vulnerable regions.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus. Mortality. Epidemiology. Spatial distribution. Brazil.

Perspectiva

LES afeta predominantemente mulheres em idade fértil, com proporção de aproximadamente 9:1 em relação aos homens. Estudos demonstraram que a prevalência dele é maior em populações negras e asiáticas, enquanto populações de etnia branca apresentam taxas menores. As diferenças na prevalência também refletem a influência de fatores ambientais e o acesso a cuidados médicos, impactando o diagnóstico e o manejo da doença.

[1] *Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.*

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: thelma.skare@gmail.com | Editor Associado: Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho

Como citar:
Skare TL, Mariano VH, Mendelski DC, de Souza FR, Sperotto IC, Dias LM, Mendelski PC, de Oliveira TC. Análise têmporo-espacial da mortalidade por Lupus Eritematoso Sistêmico no Brasil, entre 2011 e 2021. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00011

CC BY

INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença autoimune complexa que afeta múltiplos sistemas do corpo, caracterizada por heterogeneidade clínica e potencial morbidade e mortalidade significativas. Os avanços recentes incluem novos critérios de classificação da European League Against Rheumatism (EULAR) e da American College of Rheumatology (ACR), além de novos biomarcadores e definições de remissão e baixa atividade da doença. A Classificação Internacional de Doenças (CID) para o LES é M32 (lúpus eritematoso disseminado) e L93 (lúpus eritematoso). Esses desenvolvimentos estão orientando novas estratégias terapêuticas e o manejo da doença.[1]

Ela apresenta epidemiologia global marcada por variações na prevalência que podem ser atribuídas a fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos. LES afeta predominantemente mulheres em idade fértil, com proporção de aproximadamente 9:1 em relação aos homens.[2] Estudos demonstraram que a prevalência dele é maior em populações negras e asiáticas, enquanto populações de etnia branca apresentam taxas menores. As diferenças na prevalência também refletem a influência de fatores ambientais e o acesso a cuidados médicos, impactando o diagnóstico e o manejo da doença.[3]

LES é de origem multifatorial, cuja etiologia envolve combinação complexa de fatores genéticos, ambientais e hormonais. A predisposição genética é evidenciada por maior incidência em indivíduos com seu histórico familiar. Fatores ambientais como exposição à luz ultravioleta também desempenham papel significativo no desenvolvimento. Além disso, por afetar predominantemente mulheres, LES sugere componente hormonal, com estrogênios potencialmente modulando a resposta imune e contribuindo para o aumento do risco em mulheres em idade reprodutiva.[4]

Apresenta ampla gama de sinais e sintomas. Clinicamente, os pacientes podem experimentar manifestações dermatológicas como erupções cutâneas e fotossensibilidade, além de artrite ou artralgia. Sintomas sistêmicos incluem fadiga, febre e perda de peso. Em casos mais graves, pode haver envolvimento renal (nefrite lúpica), manifestações neurológicas (como convulsões e psicose), e complicações hematológicas, como a anemia. A apresentação clínica é altamente variável e pode se sobrepor a outras condições, complicando o diagnóstico.[5]

Além disso, é doença complexa que apresenta desafios diagnósticos devido à sua ampla gama de manifestações clínicas e sobreposições com outras condições. A classificação dela segue os critérios ACR/EULAR de 2019 que consideram combinação de achados clínicos e laboratoriais, como erupções cutâneas, artrite, disfunção renal, a presença de autoanticorpos específicos, entre outros, aos quais são atribuídos diferentes pesos. É necessária a apresentação de pelo menos 10 pontos para a classificação como LES.[1]

O tratamento visa alcançar a remissão da doença ou estado de baixa atividade, melhorando a qualidade de vida. Avanços recentes incluem o uso de novas terapias biológicas, como belimumabe e anifrolumabe, anticorpos monoclonais que têm mostrado eficácia em ensaios clínicos, principalmente por gerar a diminuição do consumo de corticosteroides. O manejo do LES também envolve o uso de agentes imunomoduladores tradicionais, como a hidroxicloroquina, que tem perfil de segurança favorável podendo reduzir o risco de trombose e diminuir os surtos da doença, e os corticosteroides, que têm efeito bem rápido na diminuição da atividade da doença, mas geram significativos efeitos colaterais com o uso prolongado, para controlar a inflamação e prevenir danos aos órgãos.[6] As novas opções terapêuticas estão ampliando as estratégias de tratamento personalizadas para ele.[7]

A nefrite lúpica é uma das manifestações mais graves e comuns; manifestações cardiovasculares, como pericardite, miocardite, e risco aumentado de aterosclerose, podendo resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral; eventos pulmonares, envolvendo pleurite, pneumonite lúpica, e hipertensão pulmonar; problemas orais; riscos durante a gravidez e impactos neurológicos e psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade, convulsões, psicose, neuropatia periférica, e outros distúrbios neurológicos são manifestações que afetam a qualidade de vida e a sobrevida destes pacientes.[8]

O objetivo deste estudo foi analisar a mortalidade por LES no Brasil entre 2011 e 2021, levando em consideração sua distribuição têmporo-espacial.

MÉTODO

Os dados utilizados para compor a pesquisa estão disponíveis na internet gratuitamente para consulta. Assim, não há nenhuma possibilidade de causar danos físicos ou morais na perspectiva do indivíduo e da coletividade. Portanto, o presente estudo não necessitou ser aprovado por comitê de ética.

Trata-se de estudo epidemiológico de análise de dados secundários em saúde com enfoque na análise têmporo-espacial. Os dados referentes aos casos de óbito foram obtidos no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde (MS), via Tabnet, por meio do local de óbito e local de ocorrência. Os dados populacionais utilizados como denominador para fins de cálculo das taxas de mortalidade são oriundos do DATASUS.

Análise estatística

Para a análise da tendência de mortalidade por LES no Brasil, foi selecionado o período de 2011 a 2021 visando melhor compreensão do desfecho nessa série histórica. Para a população, foram selecionados os indivíduos conforme os dados disponíveis no DATASUS para pessoas adultas que foram registradas com óbitos por lúpus. Consideraram-se para a análise as variáveis: sexo, faixa etária, cor/raça, estado civil, escolaridade, óbitos por residência, ano do óbito, local do óbito e local de ocorrência.

Para a causa básica desses óbitos, foi adotado

o CID L93 E M32 do capítulo IX da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). As informações do perfil epidemiológico e frequência de óbitos foram tabuladas utilizando-se o software Microsoft Excel para Microsoft 365 MSO. Assim, as variáveis nominais foram analisadas por meio da frequência absoluta e percentual de ocorrência na população em estudo. A mortalidade anual foi calculada utilizando-se o número total de óbitos no estado no numerador e a população do estado naquele ano como denominador, tomando-se como referência para este coeficiente 100 mil habitantes. A mortalidade de cada município foi calculada com base na padronização pelo método indireto, utilizando-se o número médio de casos do período, dividido pela média da população entre 2001 e 2021, multiplicado por 100 mil habitantes.

Inicialmente, realizou-se a análise da tendência temporal da mortalidade por LES (Figura 1). Assim, foi avaliada a variação percentual anual (Annual percent change - APC) da tendência estudada, com intervalo de confiança de 95% (IC95%) e significância estatística p<0,05. A análise do padrão temporal foi realizada pelo software Joinpoint Regression Program 5.0.2 2023. Em seguida, realizou-se a análise da distribuição espacial de mortalidade no Brasil. Inicialmente, criou-se (Figura 1) da mortalidade média de LES dos municípios do Brasil. Como há probabilidade de identificar padrão heterogêneo entre municípios, os valores municipais foram suavizados pelo método bayesiano empírico local. Este método pondera o valor da taxa municipal em relação aos municípios que fazem fronteira por meio de matriz de proximidade espacial. As análises espaciais foram realizadas no programa GeoDa 1.22.0.4 2023, assim como a criação dos mapas temáticos.

Para a identificação de aglomerados espaciais, utilizou-se o Índice Global de Moran e Local que mede a correlação entre vizinhos de primeira ordem e foi usado para testar a hipótese de dependência espacial. O método identifica a autocorrelação espacial e pode variar entre -1 e +1, no qual os valores próximos a zero indicam ausência de dependência espacial, considerando-se significante p<0,05. Caso a hipótese de dependência seja aceita, utiliza-se o Índice Local de Moran (LISA, do inglês Local Index of Spatial Association) para observar a presença de agregados espaciais, dado p<0,05. Os resultados das análises descritas acima foram demonstrados pelo Moran Map e LISA Map (Figuras 4 e 5). O Moran Map demonstra graficamente o grau de similaridade entre vizinhos, sendo representado por 4 quadrantes: 1) alto-alto (quadrante superior direito): correspondem a municípios que possuem altas taxas de mortalidade e estão próximos a municípios que também possuem altas taxas de mortalidade; 2) baixo-baixo (quadrante inferior esquerdo): correspondem a municípios que possuem baixas taxas de mortalidade e estão próximos a outros que também possuem baixas taxas de mortalidade; 3) a lto-baixo (quadrante inferior direito): correspondem a municípios que possuem altas taxas de mortalidade e estão próximos a municípios que possuem baixas taxas de mortalidade; 4) baixo-alto (quadrante superior esquerdo): correspondem a municípios que possuem baixas taxas de mortalidade e estão próximos a municípios que possuem altas taxas de mortalidade.

RESULTADO

Como demonstrado pela Tabela a análise do perfil das vítimas de LES no período de 2011 a 2021 revelou maior incidência entre indivíduos com idades entre 40-49 anos, representando 19,46% do total dos casos. Essa porcentagem é próxima à observada na faixa etária de 20-29 anos, que concentrou 17,74% dos casos. Ademais, foi constatada predominância significativa do sexo feminino, que correspondeu a 89%. No que tange à distribuição étnica, a maioria dos indivíduos afetados pertencia à etnia branca, representando 43,43% do total. Quanto ao estado civil, 45,06% eram solteiros, indicando prevalência relevante dentro deste grupo específico.

No que se refere ao nível educacional, observou-se que a maior parte dos óbitos ocorreu entre indivíduos com 8-11 anos de estudo completo, correspondendo a 32,21% dos casos. Secundariamente, em 21,13%, o nível educacional foi de 4-7 anos. Destaca-se, também,que a maioria dos óbitos por LES ocorreu em ambiente hospitalar, representando 87,23% dos casos.

De 2011 a 2021 foram registrados no Brasil 11195 óbitos por LES. A mortalidade média desse período foi de (0.49/100 mil habitantes), com a menor mortalidade registrada em 2013 (0.46/100 mil habitantes) e a maior em 2019 (0.53/100 mil habitantes). A análise do padrão temporal da mortalidade no período de 2011 a 2021 apresentou aumento da média significativa de 0,74% ao ano na taxa de mortalidade por 100 mil habitantes (p<0,05, Figura 1). O coeficiente de correlação de Pearson foi de 0.7955125531 com p =/< 0,05 indicando que existe correlação linear significativa e, diretamente proporcional com o passar dos anos, houve aumento significativo na taxa de mortalidade.

Através da análise espacial, que se observa pela Figura 2, há dispersão da mortalidade, apresentando foco de incidência na região Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Jacutinga (83/100 mil habitantes), Herdeiras (66,2/100 mil habitantes), Tupanci do Sul (65.9/100 mil habitantes) e Coqueiro Baixo (65,7/100mil habitantes) foram os 4 municípios que apresentaram maior número de mortalidade por LES no Brasil entre 2011 e 2021, todos esses municípios localizados no Rio Grande do Sul.

Com a suavização das taxas brutas pelo método bayesiano empírico local (Figura 3) é possível observar padrão espacial mais aparente, com agregação de municípios com maiores taxas de mortalidade nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Identificou-se autocorrelação espacial pelo Índice de Moran Global (I=0.482; p=0,01), demonstrando evidência de autocorrelação positiva.

A aplicação do Índice de Moran local permitiu a identificação de aglomerados espaciais com valores tanto elevados quanto reduzidos (Figura 4). O padrão de valores elevados (alto-alto) foi predominante nas regiões norte, centro-oeste, sul, além de pequenos

aglomerados no sudeste e nordeste. O padrão baixo-baixo foi identificado nas regiões norte, nordeste e sul. A Figura 4 ilustra o grau de significância estatística dos aglomerados, conforme indicado pelo LISA Map.

TABELA — Perfil epidemiológico dos indivíduos que foram a óbito por LES no Brasil entre 2011-2021

Escolaridade (anos)	n	%
Nenhuma	431	3.85%
1 a 3	1594	14.24%
4 a 7	2365	21.13%
8 a 11	3606	32.21%
12 ou mais	1233	11.01%
Ignorado	1996	17.56%
Estado civil	**n**	**%**
Solteiro	5044	45.06
Casado	3386	30.25
Viuvo	731	6.53
Separado	733	6.55
Outro	502	4.48
Ignorado	799	7.14
Local ocorrência	**n**	**%**
Hospital	9.765	87.23
Outro		
Posto de saúde	489	4.37%
Domicílio	832	7.43%
Via pública	24	0.21%
Outros	79	0.71%
Ignorado	6	0.05%
Faixa etária (anos)	**n**	**%**
(-) 1	4	0.04%
1 a 4	11	0.10%
5 a 9	44	0.39%
10 a 14	268	2.39%
15 a 19	698	6.23%
20 a 29	1986	17.74%
30 a 39	224	2.00%
40 a 49	2179	19.46%
50 a 59	1709	15.27%
60 a 69	1197	10.69%
70 a 79	588	5.25%
(+) 80	271	2.42%
Sexo	**n**	**%**
Masculino	1265	11%
Feminino	9930	89%
Cor/raça	**n**	**%**
Branca	4862	43.43%
Preta	1142	10.20%
Amarela	56	0.50%
Parda	4657	41.60%
Indígena	39	0.35%
Ignorado	439	3.92%

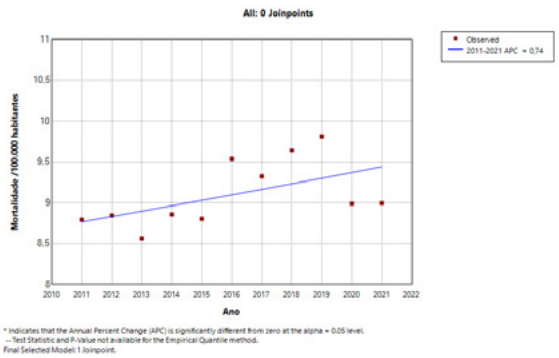


FIGURA 1 — Padrão temporal da mortalidade por LES no Brasil entre 2011 e 2021.

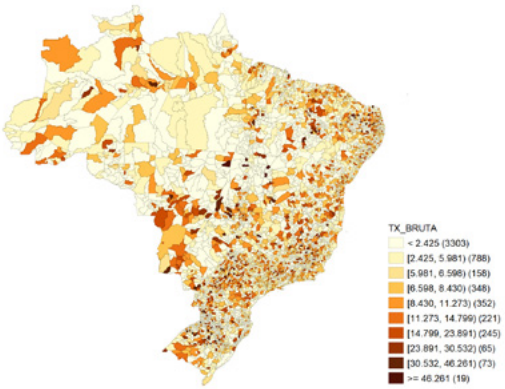


FIGURA 2 — Taxa de mortalidade bruta por lúpus no Brasil (2011-2021)

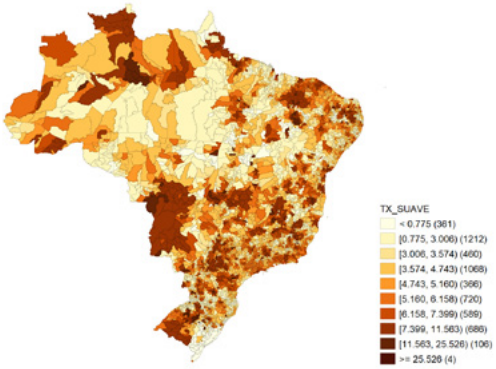


FIGURA 3 — Taxa de mortalidade suavizada pelo método bayesiano empírico local por lúpus no Brasil (2011-2021).

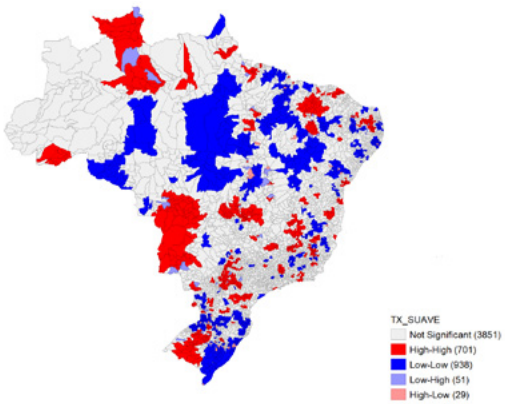


FIGURA 4 — Aglomerados espaciais de mortalidade por lúpus no Brasil (2011 a 2021)

DISCUSSÃO

A análise temporal e espacial da mortalidade por LES no Brasil entre 2011 e 2021 revela mosaico complexo de determinantes e desafios de saúde pública. A incidência dele reflete prevalência mais elevada nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do país, onde cidades como Jacutinga, Herdeiras, Tupanci do Sul e Coqueiro Baixo são as mais acometidas com a mortalidade. Tal padrão espacial é indicativo de variações nas condições de vida, hábitos de saúde e acesso a serviços médicos. Estudos regionais no Brasil já evidenciaram como as disparidades de saúde podem estar enraizadas nas diferenças socioeconômicas, moldando o risco de doenças autoimunes e a capacidade de resposta do sistema de saúde. Já a região Sudeste se destaca como a mais acometida pela doença devido ao maior acesso à saúde e por conta da sua maior densidade populacional, o que se reflete em maior prevalência de diagnósticos.[9] Em outras regiões como Sul e Centro-Oeste não existem estudos conclusivos do porquê estão nas maiores mortalidades.

A mortalidade total por LES requer análise cuidadosa, dada a relevância das doenças autoimunes no Brasil. Comparar as taxas de mortalidade por LES com outras doenças é fundamental para priorizar intervenções e políticas de saúde. LES frequentemente apresenta complicações graves, como nefrite lúpica, eventos tromboembólicos, envolvimento cardiovascular e endocardite infecciosa, refletindo o impacto significativo das doenças autoimunes como um desafio crescente para a saúde pública.[10]

Essa realidade não ocorre em um vácuo, mas sim em contexto onde fatores sociais e econômicos desempenham papéis cruciais. As doenças autoimunes, como o LES, estão frequentemente associadas às desigualdades no acesso ao diagnóstico precoce e ao manejo adequado. A interação entre fatores genéticos, ambientais e sociais pode influenciar tanto a manifestação quanto a progressão dessas condições. Indivíduos em situações de vulnerabilidade socioeconômica têm maior probabilidade de atrasos no diagnóstico e maior exposição a fatores desencadeantes, como infecções e estresse crônico, agravando os desfechos clínicos e a carga da doença. Quanto ao acesso aos serviços de saúde, é perceptível maior concentração de recursos e melhores resultados no diagnóstico e manejo do LES nas regiões mais desenvolvidas do país. Este fato levanta questionamentos sobre a equidade no acesso a cuidados especializados e tratamentos de alta complexidade em todo o Brasil, especialmente em regiões menos favorecidas financeiramente.[11]

As características demográficas dos afetados por LES apontam para predominância de mulheres (89%) em idades entre 40-49 anos (19,46%); isso se dá por conta das questões hormonais, as quais são muito mais presentes nas mulheres, assim favorecendo o surgimento de doença autoimune.[12] Em contrapartida ao exposto por Luquetti et al.[3] acerca da etnia prevalente nos casos (negros e asiáticos), a análise da plataforma DATASUS revelou maior prevalência na população branca (43,43%). Todavia, o Brasil é país que se caracteriza por alto índice de miscigenação racial no qual nem sempre o fenótipo corresponde à carga genética justificando a necessidade de estudos locais que reflitam esta peculiaridade brasileira.

A mortalidade e a morbidade associadas ao LES no Brasil, mostram aspecto preocupante. A falta de centros especializados, o diagnóstico tardio e a dificuldade no manejo das complicações da doença podem estar contribuindo para essas estatísticas. Isso reforça a necessidade de fortalecer os sistemas de saúde locais, garantindo acesso a reumatologistas e a tratamentos especializados para a população.[13] O manejo do LES, que inclui desde terapias imunomoduladoras e imunossupressoras em geral até o tratamento específico de certas formas de manifestação como, por exemplo, nefrite lúpica ou complicações cardiovasculares, pode ser processo oneroso e complexo. A educação sobre a doença e seu tratamento são fundamentais para controlar sua progressão e evitar complicações graves. No entanto, a adesão ao tratamento pode ser dificultada por fatores como o alto custo dos medicamentos, a falta de acesso a exames diagnósticos e a dificuldade em encontrar especialistas.[14]

Por fim, a intersecção entre esses fatores demonstra a intrincada rede de influências que molda os desfechos clínicos do LES no Brasil. A distribuição desigual da morbidade e mortalidade associadas a ele no país reflete a disparidade na distribuição dos recursos de saúde e as variações nos perfis demográficos e genéticos. Os programas de intervenção devem, portanto, ser multifacetados, abrangendo desde a capacitação de profissionais para diagnóstico precoce até a ampliação do acesso a tratamentos especializados e a conscientização da população sobre a doença. A questão central não se limita a compreender as causas da alta carga do LES, mas também em como intervir. A criação de sistemas de atenção à saúde mais robustos, campanhas de educação voltadas para o reconhecimento precoce dos sintomas e estilos de vida saudáveis, e políticas que reduzam as barreiras econômicas para o tratamento podem ser a chave para melhorar a qualidade de vida e os desfechos clínicos dos pacientes com LES no Brasil.[15]

Os dados secundários utilizados nessa pesquisa se apresentam como fator limitante, podendo gerar vieses, como sub-registro, ausência de informações e inconsistências no preenchimento das causas de morte. Os resultados encontrados para a população geral podem não se refletir em nível individual, devido aos efeitos de agregação dos dados, característica da falácia ecológica. Vale ressaltar que a análise da mortalidade foi baseada apenas na causa básica de óbito e não nas causas múltiplas. Assim, pode haver subestimação das mortes por LES.

CONCLUSÃO

A análise têmporo-espacial permitiu identificar os municípios do estado com alta mortalidade por LES. Dessa forma, expõe-se a necessidade de estratégias que vão conforme a realidade e particularidades

desses locais. Esta pesquisa serve de subsídio científico para organização e planejamento de ações voltadas para melhorias da atenção à saúde nos locais mais vulneráveis, principalmente a Atenção Primária à Saúde (APS), visando garantir acesso e cuidados para essa população e consequentemente promover saúde e prevenir agravos do LES.

Contribuição dos autores

Thelma Larocca Skare – Conceitualização, administração de projetos, redação
Vitor Hugo Mariano - Análise formal, metodologia
Davi Canteri Mendelski – Software
Fernanda Ritt De Souza – Validação, conceitualização
Isadora Candotti Sperotto – Validação, metodologia
Leonardo Moreira Dias – Investigação, validação
Pedro Canteri Mendelski – Metodologia
Tailla Cristina de Oliveira – Investigação, redação

REFERÊNCIAS

1. Narváez J. Revisión: lupus eritematoso sistémico 2020. Med Clin (Barc). 2020;165(11):494-501. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.009
2. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF, et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol. 2008;48(4):196-207. https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042008000400002
3. Luquetti CM, Alvarenga M, Moreira G, Hancke NG, Eduarda M, Riffel S, et al. Lúpus eritematoso sistêmico: manifestações clínicas e diagnóstico. BJIHS. 2024;6(8):5565-76. https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/3254
4. Sanar AC. Resumo: lúpus eritematoso sistêmico | Ligas. Sanarmed. 2023. https://sanarmed.com/resumos-lupus-eritematoso-sistemico-ligas
5. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2017. https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les
6. Monticielo O, Brusch L, Carlos J, Brenol T, Krug B, Beatriz C, et al. Lupus eritematoso sistêmico. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Ministério da Saúde; 2013. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2013/lupuseritematoso_sistemico.pdf
7. Ministério da Saúde (BR). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório Técnico: Belimumabe intravenoso para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2023. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230116_Relatorio_belimumabe_LES_CP_01.pdf
8. Campbell R Jr, Cooper GS, Gilkeson G. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. Arthritis Rheum. 2008;59(4):458-64. https://doi.org/10.1002/art.23539
9. Costi LR, Iwamoto HM, Neves DC, Caldas CAM. Mortality from systemic lupus erythematosus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017;57(6):574-82. https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.09.001
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria nº 21, de 01 de novembro de 2022: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2022. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/uivos/2022/portaria-conjunta-no-21-lupus-eritematoso-sistemico.pdf
11. Filipa M, Rocha B. Lúpus eritematoso sistémico juvenil: aspectos clínicos e de prognóstico [dissertação de mestrado]. Universidade do Porto (FMUP). https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53564/2/Lpus%20eritematoso%20sistmico%20juvenil%20%20aspectos%20clnicos%20e%20de%20prognstico.pdf
12. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les
13. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Cartilha da SBR: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/lupus-eritematoso-sistemico-les-cartilha-da-sbr
14. Marise S. Avaliação da adesão à terapêutica medicamentosa em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico atendidos em Hospital Universitário na cidade do Rio de Janeiro, Brasil [dissertação de mestrado]. Fiocruz; 2009. https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/2417
15. Mysler E, Monticielo OA, Abdulrazaq Al-Homood I, Lau CS, Hussein H, Chen Y. Opportunities and challenges of lupus care in Latin America, the Middle East, and Asia-Pacific: a call to action. Mod Rheumatol. 2024;34(4):655-69. https://doi.org/10.1093/mr/roae001

BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00012

Efeitos da suplementação de creatina na cicatrização pós-operatória: mecanismos e evidências

Effects of creatine supplementation on postoperative wound healing: mechanisms and evidence

Gabriel Mathias Vitoreti[1], Homero Grein Neto[1], Mariana Tiboni Nacamura[1], Luiz Eduardo Latorre Guimarães[1]

RESUMO

Introdução: Os processos de cicatrização e reparo tecidual são complexos e demandam suprimento energético e nutricional adequado para ocorrerem de forma eficiente. A creatina, um composto nitrogenado amplamente conhecido por seu papel no metabolismo energético muscular e seu uso como suplemento ergogênico, tem emergido como potencial agente terapêutico em diversas condições além do esporte.

Objetivo: Revisão narrativa a fim de sintetizar as principais informações sobre a influência da suplementação de creatina nos eventos de cicatrização e recuperação pós-operatória.

Método: Realizou-se busca nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e LILACS, utilizando os descritores DeCS/MeSH: Creatine, Wound healing, Postoperative period, Tissue repair e Dietary supplements. Foram incluídos artigos originais e de revisão publicados a partir de 2000, em português e inglês.

Resultado: Foram selecionados 17 artigos.

Conclusão: A creatina possui potencial teórico robusto para auxiliar na cicatrização e recuperação pós-operatória, induzindo respostas celulares favoráveis e atenuando o catabolismo. A compreensão dos mecanismos biológicos que mediam os efeitos da creatina sobre o reparo tecidual é essencial para o desenvolvimento de estratégias de intervenção nutricional eficazes no perioperatório.

PALAVRAS-CHAVE: Creatina. Cicatrização. Período pós-operatório. Dieta. Suplementos.

Mensagem Central

A creatina amplamente conhecida por seu papel no metabolismo energético muscular e seu uso como suplemento ergogênico, tem emergido como potencial agente terapêutico em diversas condições, além do esporte. Evidências apontam que o estresse metabólico induzido por procedimentos cirúrgicos eleva a demanda por ATP, e a creatina, através do sistema fosfocreatina, atua na rápida regeneração deste composto.

Perspectiva

Os mecanismos pelos quais a suplementação de creatina pode afetar positivamente a recuperação pós-operatória incluem a otimização do metabolismo energético, a modulação da inflamação e do estresse oxidativo, e a influência na síntese proteica e hidratação celular. A cirurgia impõe estresse metabólico que pode depletar as reservas energéticas celulares, levando ao comprometimento da função celular e dos processos de reparo.

Material suplementar dos artigos incluídos nesta publicação[1-17]

ABSTRACT

Introduction: Tissue healing and repair processes are complex and require adequate energy and nutritional supply to occur efficiently. Creatine, a nitrogenous compound widely known for its role in muscle energy metabolism and its use as an ergogenic supplement, has emerged as a potential therapeutic agent in several conditions beyond sports.

Objective: This narrative review aimed to synthesize the main information on the influence of creatine supplementation on healing and postoperative recovery.

Method: A narrative search was conducted in the PubMed, Scopus, Web of Science, and LILACS databases, using the DeCS/MeSH descriptors: Creatine, Wound Healing, Postoperative period, Tissue Repair, and Dietary supplements. Original and review articles published since 2000, in Portuguese and English, were included.

Result: Seventeen articles were selected.

Conclusion: Creatine has robust theoretical potential to aid healing and postoperative recovery, inducing favorable cellular responses and attenuating catabolism. Understanding the biological mechanisms that mediate the effects of creatine on tissue repair is essential for the development of effective nutritional intervention strategies in the perioperative period.

KEYWORDS: Creatine. Wound healing. Postoperative period. Dietary. Supplements.

[1]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: gvitoreti03@gmail.com | Editor Associado: Ronaldo Mafia Cuenca

Como citar:
Vitoreti GM, Grein Neto H, Nacamura MT, Guimarães LEL. Efeitos da suplementação de creatina na cicatrização pós-operatória: mecanismos e evidências. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00012

CC BY

INTRODUÇÃO

A recuperação adequada no período pós-operatório é fundamental para o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes, sendo desafio constante na prática clínica.[1] Os processos de cicatrização e reparo tecidual são complexos e demandam suprimento energético e nutricional adequado para ocorrerem de forma eficiente.[2] A creatina, um composto nitrogenado amplamente conhecido por seu papel no metabolismo energético muscular e seu uso como suplemento ergogênico[3], tem emergido como potencial agente terapêutico em diversas condições além do esporte. Evidências apontam que o estresse metabólico induzido por procedimentos cirúrgicos eleva a demanda por ATP, e a creatina, através do sistema fosfocreatina, atua na rápida regeneração deste composto.[4]

As intervenções cirúrgicas frequentemente levam a estado catabólico, com perda de massa muscular e comprometimento da função, além de resposta inflamatória sistêmica que, se exacerbada ou prolongada, pode prejudicar a cicatrização.[5] A busca por estratégias nutricionais que possam modular essas respostas e otimizar a recuperação é, portanto, de grande relevância. A relação entre a suplementação de creatina e a otimização da recuperação pós-operatória é multifacetada, impactando o organismo por diversos mecanismos biológicos.[6] Sabe-se que, além do fornecimento energético, a creatina pode influenciar hidratação celular, síntese proteica, resposta inflamatória e estresse oxidativo, todos processos cruciais para a reparação tecidual e a cicatrização de feridas.[7,8]

Esta revisão teve como objetivo sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre os potenciais efeitos da suplementação de creatina na cicatrização de feridas e na recuperação tecidual no período pós-operatório.

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e LILACS. A busca utilizou as seguintes palavras-chave (DeCS/MeSH) e seus correspondentes: "Creatine", "Wound Healing", "Postoperative Period", "Tissue Repair", e "Dietary Supplements". Os critérios de inclusão compreenderam artigos originais (ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos em modelos animais) e artigos de revisão (sistemáticas, metanálises) publicados a partir do ano 2000 até dezembro de 2023, em português e inglês, disponíveis em texto completo. Foram excluídos os artigos que fugiam da temática da suplementação de creatina no contexto da cicatrização ou recuperação pós-trauma/cirurgia, ou que focassem exclusivamente em desempenho esportivo sem relação com lesão. O processo de seleção seguiu as diretrizes do PRISMA9 para identificação, triagem e inclusão dos estudos. Ao total, foram selecionados 17 artigos para esta revisão (ver material suplementar ao final).

DISCUSSÃO

Os mecanismos pelos quais a suplementação de creatina pode afetar positivamente a recuperação pós-operatória incluem a otimização do metabolismo energético, a modulação da inflamação e do estresse oxidativo, e a influência na síntese proteica e hidratação celular. A cirurgia impõe estresse metabólico que pode depletar as reservas energéticas celulares, levando ao comprometimento da função celular e dos processos de reparo.[1]

Mecanismos bioquímicos e fisiológicos da creatina na reparação tecidual

Os mecanismos fundamentais que contribuem para os potenciais benefícios da creatina no pós-operatório estão associados a diversas vias. Isso inclui o papel primário no sistema ATP-fosfocreatina para rápida ressíntese de energia em tecidos com alta demanda, a atenuação do catabolismo proteico frequentemente observado após procedimentos cirúrgicos9, a possível modulação da resposta inflamatória10 e a capacidade antioxidante.[11] Em termos de impacto direto, a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo exacerbados no pós-operatório podem retardar a cicatrização. A creatina tem demonstrado, em alguns contextos, reduzir marcadores inflamatórios como TNF-α e IL-6 e proteger contra o dano oxidativo.[10,11]

Preservação da massa muscular e recuperação funcional

A preservação da massa muscular no período pós-operatório é crucial, especialmente em pacientes submetidos a operações de grande porte ou que requerem imobilização. Hespel et al.[1] demonstraram que a suplementação com creatina atenuou a atrofia muscular e facilitou a reabilitação após imobilização em humanos. Este efeito é atribuído tanto à melhoria da disponibilidade energética para as fibras musculares quanto a possíveis efeitos diretos na expressão de fatores miogênicos. A perda de massa muscular não só afeta a mobilidade, mas também reduz a reserva de aminoácidos disponíveis para a síntese de novas proteínas necessárias à cicatrização. Outros mecanismos relacionados à suplementação de creatina incluem a volumização celular. A creatina atrai água para o interior da célula, o que pode atuar como sinal anabólico, estimulando a síntese proteica e inibindo a proteólise.[12]

Creatina na cicatrização de tecidos específicos

Estudos indicam que a suplementação de creatina pode ser particularmente benéfica em tecidos com alta taxa metabólica ou em regeneração. Antolic et al.[13] demonstraram em ratos que a suplementação de creatina acelerou a cicatrização óssea. Embora a transposição direta para humanos e outros tecidos necessite de mais estudos, o princípio de fornecer substrato energético adicional para as células envolvidas no reparo (osteoblastos, fibroblastos, queratinócitos) é promissor. No contexto da cicatrização de feridas cutâneas, a evidência direta da suplementação oral de creatina ainda é limitada. Contudo, os fibroblastos, células centrais na produção de colágeno e matriz extracelular, são metabolicamente ativos e poderiam se beneficiar do aumento da disponibilidade de ATP. A aplicação tópica de creatina tem sido explorada em cosmecêutica, sugerindo melhora na bioenergética da pele[2], mas a suplementação oral para cicatrização de feridas cirúrgicas requer investigação específica.

Dosagem e segurança

Considerando a segurança, a suplementação de creatina é geralmente bem tolerada em indivíduos saudáveis nas doses recomendadas (fase de saturação de ~20g/dia por 5-7 dias, seguida de manutenção de 3-5 g/dia).[3,7] No entanto, em pacientes cirúrgicos, especialmente aqueles com função renal pré-existente comprometida ou em risco de lesão renal aguda, a suplementação deve ser considerada com cautela e sob monitoramento.[14]

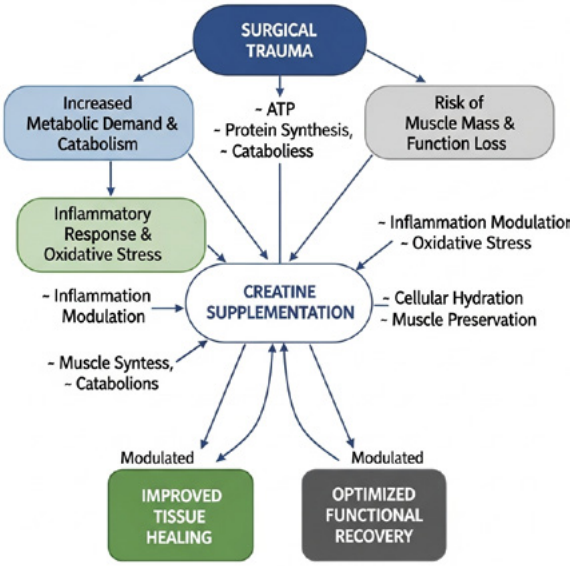


FIGURA — Efeito potencial da suplementação de creatina na recuperação pós-operatória.

CONCLUSÃO

A suplementação de creatina apresenta potencial teórico robusto e algumas evidências indiretas de benefício para a recuperação pós-operatória, particularmente na atenuação da perda muscular e na melhoria da função. Seus mecanismos de ação, centrados na otimização da bioenergética celular e possíveis efeitos anabólicos e anti-inflamatórios, são congruentes com as necessidades do processo de reparo tecidual. Contudo, a evidência direta sobre o impacto da creatina na cicatrização de feridas cirúrgicas específicas em humanos é atualmente limitada. Pesquisa futura deve priorizar ensaios clínicos randomizados bem controlados para elucidar a eficácia, segurança e protocolos ótimos da suplementação de creatina neste contexto. Se comprovada eficaz, a creatina poderia se tornar valiosa ferramenta adjuvante para melhorar os desfechos cirúrgicos.

Contribuição dos autores

Gabriel Mathias Vitoreti – Conceituação, Supervisão
Homero Grein Neto - Análise formal, Revisão
Mariana Tiboni Nacamura – Investigação, Redação (revisão e edição)
Luiz Eduardo Latorre Guimarães – Metodologia, Administração do projeto

REFERÊNCIAS

1. Hespel P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M, Ursø B, Greenhaff PL, Labarque V, et al. Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. J Physiol. 2001;536(2):625-33. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0625c.xd
2. Peirano RI, Achterberg V, Düsing HJ, Akhiani M, Koop U, Jaspers S, et al. Dermal penetration of creatine from a face-care formulation containing creatine, guarana and glycerol is linked to effective antiwrinkle and antisagging efficacy in male subjects. J Cosmet Dermatol. 2011;10(4):273-81. https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2011.00579.x
3. Buford TW, Kreider RB, Stout JR, Greenwood M, Campbell B, Spano M, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. J Int Soc Sports Nutr. 2007;4:6. http://doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z
4. Tyler TF, Nicholas SJ, Hershman EB, Glace BW, Mullaney MJ, McHugh MP. The effect of creatine supplementation on strength recovery after anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Am J Sports Med. 2004;32(2):383-8. https://doi.org/10.1177/0363546503261731
5. Candow DG, Forbes SC, Chilibeck PD, Cornish SM, Antonio J, Kreider RB. Effectiveness of Creatine Supplementation on Aging Muscle and Bone: Focus on Falls Prevention and Inflammation. J Clin Med. 2019;8(4):488. https://doi.org/10.3390/jcm8040488
6. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res. 2010;89(3):219-29. https://doi.org/10.1177/0022034509359125
7. Hall M, Manetta E, Tupper K. Creatine supplementation: an update. Curr Sports Med Rep. 2021;20(7):338-44. https://doi.org/10.1249/jsr.0000000000000863
8. Puthuchearyz ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. JAMA. 2013;310(15):1591-600. https://doi.org/10.1001/jama.2013.278481
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097
10. Safdar A, Yardley NJ, Snow R, Melov S, Tarnopolsky MA. Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. Physiol Genomics. 2008;32(2):219-28. https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00157.2007
11. Santos RV, Bassit RA, Caperuto EC, Costa Rosa LF. The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30km race. Life Sci. 2004;75(16):1917-24. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.11.036
12. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiol Rev. 2000;80(3):1107-213. https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1107
13. Antolic A, Roy BD, Tarnopolsky MA, Zernicke RF, Wohl GR, Shaughnessy SG, et al. Creatine monohydrate increases bone mineral density in young Sprague-Dawley rats. Med Sci Sports Exerc. 2007;39(5):816-20. https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318031fac4
14. Powers ME, Arnold BL, Weltman AL, Perrin DH, Mistry D, Kahler DM, et al. Creatine Supplementation Increases Total Body Water Without Altering Fluid Distribution. J Athl Train. 2003;38(1):44-50
15. Bender A, Beckers J, Schneider I, Hölter SM, Haack T, Ruthsatz T, et al. Creatine improves health and survival of mice. Neurobiol Aging. 2008;29(9):1404-11. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.001
16. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37(5 Suppl):21S-9S. https://doi.org/10.1177/0148607113496117
17. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. J Int Soc Sports Nutr. 2017;14:18. https://doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z

BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00013

Avaliação do impacto clínico de oxímetros inteligentes em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Evaluation of the clinical impact of smart oximeters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Gabriel Mathias Vitoreti[1], Homero Grein Neto[1], Mariana Tiboni Nacamura[1], Luiz Eduardo Latorre Guimarães[1]

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica é desafio de saúde pública global, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Sua gestão eficaz é essencial para melhorar a qualidade de vida e reduzir a carga sobre os sistemas de saúde.

Objetivo: Avaliar criticamente a literatura científica para determinar o impacto clínico do uso de oxímetros inteligentes no controle dessa doença.

Método: Revisão sistemática nas bases PubMed e ScienceDirect selecionando estudos originais e revisões publicados a partir de 2015, em português ou inglês, com texto completo disponível, que investigaram o uso de oxímetros inteligentes nos pacientes.

Resultado: Foram incluídos 10 estudos.

Conclusão: O monitoramento com oxímetros inteligentes está associado à redução na frequência de exacerbações agudas, nas taxas de hospitalização e melhora na qualidade de vida. Assim, os eles demonstraram potencial significativo para melhorar o manejo da doença. Contudo estudos futuros devem abordar desafios de implementação, como a integração de dados e a acessibilidade tecnológica.

PALAVRAS-CHAVE: Oximetria. Doença pulmonar obstrutiva crônica. DPOC. Efetividade clínica.

Mensagem Central

Tradicionalmente, o monitoramento contínuo da saturação de oxigênio ocorre em ambientes clínicos ou por visitas domiciliares, o que pode ser limitado em termos de frequência e acesso. Com o avanço da tecnologia e a popularização de dispositivos vestíveis, os oxímetros inteligentes surgem como ferramentas capazes de realizar medições contínuas e transmitir dados para plataformas de saúde, possibilitando monitoramento remoto e proativo.

Perspectiva

As implicações destas descobertas sugerem que a adoção de oxímetros inteligentes pode transformar o cuidado da DPOC, levando a uma gestão mais proativa, redução de custos de saúde associados a exacerbações e hospitalizações, e melhoria substancial no bem-estar e autonomia dos pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease is a global public health challenge, being one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Its effective management is essential to improve quality of life and reduce the burden on healthcare systems.

Objective: To critically evaluate the scientific literature to determine the clinical impact of the use of smart oximeters in the control of this disease.

Method: Systematic review of PubMed and ScienceDirect databases, selecting original studies and reviews published since 2015, in Portuguese or English, with full text available, that investigated the use of smart oximeters in patients.

Result: 10 studies were included.

Conclusion: Monitoring with smart oximeters is associated with a reduction in the frequency of acute exacerbations, hospitalization rates, and improved quality of life. Thus, they demonstrate significant potential to improve disease management. However, future studies should address implementation challenges, such as data integration and technological accessibility.

KEYWORDS: Oximetry. Chronic obstructive pulmonary disease. COPD. Clinical effectiveness.

[1]*Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.*

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: gvitoreti03@gmail.com | Editor Associado: Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho

Como citar:
Vitoreti GM, Grein Neto H, Nacamura MT, Guimarães LEL. Avaliação do impacto clínico de oxímetros inteligentes em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00013

CC BY

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é desafio de saúde pública global, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo, geralmente progressiva, ela está associada à resposta inflamatória crônica das vias aéreas e do parênquima pulmonar às partículas ou gases nocivos. A sua gestão eficaz é essencial para melhorar a qualidade de vida e reduzir a carga sobre os sistemas de saúde. Um dos pilares dessa gestão é o monitoramento contínuo da saturação de oxigênio (SpO_2), indicador vital da função respiratória que pode sinalizar precocemente exacerbações agudas.[1]

Tradicionalmente, o monitoramento da SpO_2 ocorre em ambientes clínicos ou por visitas domiciliares, o que pode ser limitado em termos de frequência e acesso. Com o avanço da tecnologia e a popularização de dispositivos vestíveis, os oxímetros inteligentes surgem como ferramentas capazes de realizar medições contínuas e transmitir dados para plataformas de saúde, possibilitando monitoramento remoto e proativo. Esses dispositivos representam fronteira promissora na telemedicina, transformando o acompanhamento de pacientes com DPOC. A incorporação de oxímetros inteligentes na rotina da DPOC é relevante por oferecer dados em tempo real, facilitando a identificação precoce de deteriorações clínicas e exacerbações. Isso pode levar a intervenções rápidas, reduzindo hospitalizações, visitas de emergência e promovendo autogestão da doença. Além disso, o monitoramento contínuo fornece informações valiosas para ajustar planos de tratamento e otimizar a terapia de oxigênio.[2-5]

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar criticamente a literatura científica para determinar o impacto clínico do uso de oxímetros inteligentes em pacientes com DPOC, investigando desfechos como frequência de exacerbações, hospitalizações, qualidade de vida, adesão ao tratamento e satisfação do paciente, visando embasar decisões clínicas e futuras pesquisas.

MÉTODO

Esta revisão sistemática foi delineada seguindo as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

A busca foi conduzida nas bases PubMed (incluindo Medline) e ScienceDirect. A estratégia utilizou descritores controlados (DeCS/MeSH) e termos livres, combinados com operadores booleanos (AND, OR). Os descritores incluíram: "Smart oximeters" OR "Wearable oximeters" OR "Remote pulse oximetry"; "COPD" OR "Chronic obstructive pulmonary disease"; "Remote monitoring" OR "Telemonitoring" OR "Telemedicine"; "Clinical outcomes" OR "Hospitalization" OR "Exacerbation" OR "Quality of life" OR "Patient reported outcomes". A string de busca foi adaptada para cada base, mantendo a essência dos termos.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos que atenderam aos seguintes tipos de estudo: originais (ensaios clínicos randomizados, coortes, caso-controle, observacionais prospectivos) e revisões sistemáticas. Seguiram a seguinte orientação PICO:

- População: Pacientes adultos (>18 anos) com diagnóstico confirmado de DPOC.
- Intervenção: Uso de oxímetros inteligentes ou dispositivos de oximetria de pulso remota para
- monitoramento domiciliar.
- Comparador: Cuidados usuais, ausência de monitoramento remoto ou outras formas de
- monitoramento.
- Outcome (desfecho): Frequência de exacerbações, hospitalizações, visitas de emergência, qualidade de vida (avaliada por instrumentos validados), adesão ao tratamento, satisfação do paciente ou custos de saúde.

O período da publicação deveria ser de 1º de janeiro de 2015 até maio de 2025. Os idiomas aceitos foram português e inglês. Deveria ter disponibilidade como texto completo. Foram excluídos artigos que não abordavam oxímetros inteligentes ou DPOC, estudos focados apenas em aspectos técnicos dos dispositivos, cartas ao editor, resumos de conferências sem texto completo e publicações duplicadas.

A seleção foi realizada em etapas: 1) identificação: títulos e resumos importados para software de gerenciamento de referências (Mendeley) para remoção de duplicatas; 2) triagem: avaliação de títulos e resumos, aplicando os critérios de inclusão/exclusão; 3) elegibilidade: textos completos; 4) inclusão: artigos que atenderam a todos os critérios.

A qualidade dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada pela ferramenta Cochrane Risk of Bias; estudos observacionais foram avaliados pela Newcastle-Ottawa Scale (NOS); discrepâncias foram resolvidas por consenso entre 2 revisores.

Análise estatística

Os dados foram sintetizados narrativamente, agrupados por desfecho e características da intervenção. Quando possível, realizou-se metanálise com o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste I^2 (0–40%=insignificante; 30–60%=moderada; 50–90%=substancial; 75–100%=considerável) e pelo teste Q de Cochran onde $p<0,10$ indica heterogeneidade significativa. Resultados foram apresentados com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e $p<0,05$ para significância. Análises de sensibilidade foram conduzidas quando necessário.

RESULTADO

A busca, realizada em maio de 2025, recuperou 1.237 artigos (PubMed: 689; ScienceDirect: 548). Após remoção de 412 duplicatas, 825 artigos foram triados por título e resumo. Destes, 765 foram excluídos, restando 60 para avaliação do texto completo. Após aplicação dos critérios, 10 estudos foram incluídos: 2 ensaios clínicos randomizados (ECRs), 3 estudos observacionais/coortes,

TABELA — Metadados preferenciais da revisão realizada[1-10]

Autor (Ano)	Título/Tipo	Objetivos	Conclusão/Relevância
Ambrosino et al. 2016[1]	Declaração (ERS)	Fornecer uma declaração sobre telemonitoramento para pacientes dependentes de ventilador.	O telemonitoramento é viável e eficaz para subgrupos de pacientes, incluindo DPOC, melhorando a adesão e permitindo intervenção precoce.
Aranburu-Imatz et al. 2022[2]	Revisão Sistemática	Avaliar intervenções lideradas por enfermeiros em pacientes com DPOC.	Intervenções de telemonitoramento (incluindo oximetria) reduzem hospitalizações e melhoram a qualidade de vida.
GOLD 2024[3]	Diretriz Global	Estratégia para diagnóstico, manejo e prevenção da DPOC.	Define a gestão da DPOC, destacando a importância do monitoramento de sintomas e exacerbações.
Hardinge et al. 2015[4]	Estudo de Coorte	Avaliar um aplicativo de saúde móvel para autogestão da DPOC (incluindo oximetria).	O aplicativo foi associado a uma melhoria na qualidade de vida (CAT) e aumentou a confiança do paciente na autogestão.
Ho et al. 2016[5]	Ensaio Clínico Randomizado (ECR)	Determinar a eficácia do telemonitoramento (incluindo SpO_2) em pacientes com DPOC em Taiwan.	O telemonitoramento reduziu significativamente as visitas ao pronto-socorro e melhorou a qualidade de vida, com alta satisfação (90%).
McDowell et al. 2015[6]	Ensaio Clínico Randomizado (ECR)	Avaliar a eficácia de cuidados domiciliares com telemonitoramento (SpO_2) em pacientes com DPOC.	Encontrou uma redução de 25% nas hospitalizações (RR: 0,75) no grupo de telemonitoramento em comparação com o cuidado usual.
Pinnock & McKinstry 2016[7]	Artigo de Paradigma/Opinião	Discutir a promessa e os desafios da tecnologia digital em doenças respiratórias.	A tecnologia digital (incluindo oxímetros) tem potencial, mas requer mudança de paradigma para integração efetiva.
Sanchez-Morillo et al. 2016[8]	Revisão Sistemática	Revisar o uso de algoritmos preditivos no monitoramento domiciliar de DPOC e asma.	Algoritmos que utilizam dados de monitores (como oxímetros) podem prever exacerbações com eficácia.
Segrelles-Calvo et al. 2015[9]	Estudo Observacional (PROMETE)	Avaliar um programa de teleassistência domiciliar (com oximetria) para DPOC grave.	O programa reduziu significativamente as readmissões hospitalares em 12 meses (30% menos readmissões) e os dias de internação.
Shah et al. 2017[10]	Estudo Observacional	Identificar e prever exacerbações de DPOC usando um sistema de saúde digital (incluindo SpO_2).	O monitoramento digital contínuo de sinais vitais, incluindo SpO_2, pode identificar mudanças fisiológicas dias antes de uma exacerbação.

2 revisões sistemáticas, 2 diretrizes/declarações e 1 artigo de opinião, todos publicados entre 2015 e 2024. A qualidade metodológica revelou baixo a moderado risco de viés nos ECRs. Estudos observacionais obtiveram boa qualidade na escala NOS.

Frequência de exacerbações agudas

Dois estudos focaram especificamente na capacidade dos sistemas digitais de prever exacerbações. Uma revisão sistemática sobre algoritmos preditivos concluiu que modelos usando dados de monitoramento domiciliar (incluindo oximetria) são eficazes para prever esses eventos.[8] Shah et al.[10] demonstraram que um sistema de saúde digital monitorando SpO_2 conseguiu identificar mudanças fisiológicas preditivas dias antes do início de uma exacerbação relatada pelo paciente.

Taxa de hospitalizações e visitas de emergência

Três estudos primários e 1 revisão sistemática relataram reduções em hospitalizações ou visitas de emergência. McDowell et al.[6] em ECR, encontraram redução de 25% nas hospitalizações no grupo de telemonitoramento (RR: 0,75). Segrelles-Calvo et al.[9] reportaram 30% menos readmissões hospitalares em 12 meses em pacientes com DPOC grave usando teleassistência. Ho et al.[5] também observaram redução significativa nas visitas ao pronto-socorro. A revisão de Aranburu-Imatz et al.[2] corroborou que intervenções de telemonitoramento estão associadas a menores taxas de hospitalização.

Qualidade de vida relacionada à saúde

Três estudos avaliaram a qualidade de vida. Ho et al.[5] relataram melhora significativa na qualidade de vida no grupo de intervenção. Hardinge et al.[4] avaliando aplicativo de saúde móvel com oximetria, também notaram melhorias na pontuação do COPD Assessment Test (CAT). Isso foi apoiado pela revisão sistemática de Aranburu-Imatz et al.[2] que associou o telecuidado com melhorias na qualidade de vida.

Adesão ao tratamento e satisfação do paciente

A satisfação e a adesão foram altas nos estudos que mediram esses desfechos. Ho et al.[5] reportaram 90% de satisfação com o sistema de telemonitoramento. Hardinge et al.[4] observaram que os pacientes se sentiram mais confiantes na autogestão da doença usando a tecnologia móvel. Declaração da Sociedade Respiratória Europeia também destacou que o telemonitoramento melhora a adesão.[1]

Desafios e barreiras

Apesar dos benefícios, foram identificadas barreiras. Pinnock & McKinstry[7] argumentam que a tecnologia digital, embora promissora, requer mudança de paradigma e melhor integração aos sistemas de saúde para evitar ser apenas "panaceia".

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática indicam que oxímetros inteligentes melhoram significativamente o manejo da DPOC.

A capacidade de detectar precocemente quedas na SpO_2 e prever exacerbações foi um achado central, com sistemas digitais demonstrando a capacidade de identificar mudanças fisiológicas dias antes do evento, permitindo intervenções rápidas.[8,10] A diminuição nas hospitalizações foi desfecho robusto, com estudos relatando reduções de 25% a 30% nas taxas de internação ou readmissões,[6,9] aliviando a pressão sobre sistemas de saúde e reduzindo custos.[2,5] A melhoria na qualidade de vida (avaliada por instrumentos como o CAT) também foi observada,[2,4,5] sugerindo maior controle e bem-estar para os pacientes.

A detecção precoce de exacerbações é crítica, pois esses eventos aumentam morbidade e mortalidade. O monitoramento remoto promove cuidado proativo, alinhado com diretrizes como as do GOLD (2024).[3] A redução de hospitalizações otimiza recursos, enquanto a melhoria na qualidade de vida e a alta satisfação (atingindo 90% em 1 estudo) refletem boa aceitação dos dispositivos pelos pacientes.

As implicações destas descobertas sugerem que a adoção de oxímetros inteligentes pode transformar o cuidado da DPOC, levando à gestão mais proativa,

redução de custos de saúde associados a exacerbações e hospitalizações, e melhoria substancial no bem-estar e autonomia dos pacientes.

Contudo, limitações incluem barreiras tecnológicas, como acesso à internet e proficiência digital, especialmente em idosos. A integração de dados em prontuários eletrônicos e a segurança de dados requerem atenção, como apontado por estudos sobre a implementação de novas tecnologias digitais.[7]

Estudos futuros devem incluir ECRs de maior porte, com follow-up prolongado, e análises de custo-efetividade.

CONCLUSÃO

Os oxímetros inteligentes demonstraram potencial significativo para otimizar o manejo da DPOC, reduzindo exacerbações, hospitalizações e melhorando a qualidade de vida. A superação de barreiras tecnológicas e a padronização de protocolos são essenciais para sua adoção em larga escala. Pesquisas futuras devem focar em ensaios clínicos robustos e estratégias de implementação para maximizar os benefícios clínicos e econômicos dessa tecnologia, visando melhor integração desses dispositivos na prática clínica e políticas de saúde.

Contribuição dos autores
Gabriel Mathias Vitoreti: Conceitualização
Homero Grein Neto: Metodologia
Mariana Tiboni Nacamura: Redação (esboço original)
Luiz Eduardo Latorre Guimarães: Redação (revisão e edição):

REFERÊNCIAS

1. Ambrosino N, Vitacca M, Dreher M, Isetta V, Montserrat JM, Tonia T, et al. Telemonitoramento de pacientes dependentes de ventilador: uma declaração da Sociedade Respiratória Europeia. Eur Respir J. 2016;48(3):648-63. https://doi.org/10.1183/13993003.01721-2015
2. Aranburu-Imatz A, Arbillaga-Etxarri A, Gorostiza A, Altube L, Ugarte U, Mujika A, et al. Nurse-led interventions in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(15):9101. https://doi.org/10.3390/ijerph19159101
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Estratégia global para o diagnóstico, manejo e prevenção da doença pulmonar obstrutiva crônica. 2024. Disponível em: https://goldcopd.org/
4. Hardinge M, Rutter H, Velardo C, Shah SA, Williams V, Tarassenko L, et al. Using a mobile health application to support self-management in chronic obstructive pulmonary disease: a six-month cohort study. BMC Med Inform Decis Mak. 2015;15:46. https://doi.org/10.1186/s12911-015-0161-7
5. Ho TW, Huang CT, Chiu HC, Ruan SY, Tsai YJ, Yu CJ. Effectiveness of telemonitoring in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan—a randomized controlled trial. Sci Rep. 2016;6:23797. https://doi.org/10.1038/srep23797
6. McDowell JE, McClean S, FitzGibbon F, Tate S, Taylor M, O'Neill H, et al. A randomised clinical trial of the effectiveness of home-based health care with telemonitoring in patients with COPD. J Telemed Telecare. 2015;21(2):80-7. https://doi.org/10.1177/1357633X14566575
7. Pinnock H, McKinstry B. Tecnologia digital em doenças respiratórias: promessas, (nenhuma) panaceia e hora de um novo paradigma. Chron Respir Dis. 2016;13(2):189-91. https://doi.org/10.1177/1479972316637788
8. Sanchez-Morillo D, Fernandez-Granero MA, Leon-Jimenez A. Use of predictive algorithms in-home monitoring of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: a systematic review. Chron Respir Dis. 2016;13(3):264-83.
9. Segrelles-Calvo D, Gómez-Sánchez D, Soriano JB, Zamora E, Cortell-Aznar I, Molina-París J, et al. Programa de teleassistência domiciliar para pacientes com DPOC grave: estudo PROMETE. Respir Med. 2015;109(3):342-7. https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220067
10. Shah SA, Velardo C, Farmer A, Tarassenko L. Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: identification and prediction using a digital health system. J Med Internet Res. 2017;19(3):e69. https://doi.org/10.2196/jmir.7207

BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00014

Inteligência artificial na radiologia do SUS: panorama atual, barreiras e estratégias de integração

Artificial intelligence in SUS radiology: current landscape, barriers, and integration strategies

Luis Gustavo Machado Farias[1], Alan Cristian Cordeiro Siqueira[2], Fernanda Marcondes Ribas[2], Kammilly Fernanda Alves dos Santos[3]

RESUMO

Introdução: A inteligência artificial (IA) emerge como ferramenta estratégica para modernizar a radiologia diagnóstica no Sistema Único de Saúde, com potencial de aprimorar a eficiência, reduzir atrasos diagnósticos e mitigar desigualdades regionais.

Objetivo: Analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o uso da IA na radiologia brasileira, identificando avanços, limitações e direções para sua implementação sustentável.

Método: Realizou-se revisão narrativa da literatura publicada entre 2018 e 2024, incluindo diretrizes clínicas, revisões sistemáticas e relatos institucionais de uso direto de inteligência artificial, além de dados secundários provenientes do DATASUS.

Resultado: Observou-se crescimento expressivo na demanda por exames de imagem no Sistema Único de Saúde, contrastando com baixos níveis de digitalização e conectividade nas unidades públicas. Relatos nacionais apontam ganhos em eficiência e precisão diagnóstica com o uso de inteligência artificial, embora persistam barreiras estruturais, lacunas na formação profissional e desafios regulatórios.

Conclusão: A incorporação progressiva e orientada por evidências da IA na radiologia do Sistema Único de Saúde pode promover reconfiguração estrutural do cuidado diagnóstico, desde que assegurados critérios de segurança, equidade e governança ética.

PALAVRAS-CHAVE: Inteligência artificial. Radiologia. Sistemas de saúde. Inovação tecnológica. Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Artificial intelligence (AI) is emerging as a strategic tool for modernizing diagnostic radiology in the Brazilian Unified Health System (SUS), with the potential to improve efficiency, reduce diagnostic delays, and mitigate regional inequalities.

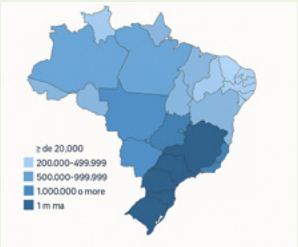
Objective: To critically analyze the available evidence on the use of AI in radiology in Brazil, identifying advances, limitations, and directions for its sustainable implementation.

Method: A narrative review of the literature published between 2018 and 2024 was conducted, including clinical guidelines, systematic reviews, and institutional reports on the direct use of AI, as well as secondary data from DATASUS.

Result: Significant growth in demand for imaging exams in the Unified Health System (SUS) was observed, contrasting with low levels of digitization and connectivity in public facilities. National reports point to gains in efficiency and diagnostic accuracy with the use of AI, although structural barriers, gaps in professional training, and regulatory challenges persist.

Conclusion: The progressive and evidence-driven incorporation of AI into radiology within the Unified Health System (SUS) can promote a structural reconfiguration of diagnostic care, providing that safety, equity, and ethical governance criteria are ensured.

KEYWORDS: Artificial intelligence. Radiology. Health systems. Technological innovation. Brazil.



Exames de imagem do SUS em 2023

Mensagem Central

Inteligência artificial (IA) tem se consolidado como tecnologia emergente de alta complexidade na radiologia brasileira, com aplicações associadas à redução da morbimortalidade, otimização de fluxos diagnósticos e mitigação da sobrecarga operacional. Seu potencial clínico destaca-se especialmente em populações altamente dependentes da rede pública de imagem, como pacientes oncológicos, portadores de doenças respiratórias e vítimas de traumas. Assim, a IA deve ser encarada e compreendida como forte colaboradora no atendimento médico.

Perspectiva

Em comparação internacional, embora países de alta renda apresentem maior maturidade tecnológica, a implementação da IA em sistemas públicos de saúde em países de renda média, como o Brasil, ainda enfrenta barreiras estruturais, regulatórias e formativas. Nesse contexto, a caracterização precisa da demanda e da infraestrutura instalada é essencial para orientar políticas públicas, priorizar investimentos tecnológicos e estruturar agendas de pesquisa voltadas à realidade nacional.

[1] *Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil;*
[2] *Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba, Curitiba, Paraná, Brasil;*
[3] *Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, Brasil.*

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: luisgustavomf27@gmail.com | Editor Associado: Fernando Issamu Tabushi

Como citar:
Farias LGM, Siqueira ACC, Ribas FM, dos Santos KFA. Inteligência artificial na radiologia do SUS: panorama atual, barreiras e estratégias de integração.. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00014

CC BY

INTRODUÇÃO

A inteligência artificial (IA) tem se consolidado como tecnologia emergente de alta complexidade na radiologia brasileira, com aplicações associadas à redução da morbimortalidade, otimização de fluxos diagnósticos e mitigação da sobrecarga operacional no Sistema Único de Saúde (SUS). Seu potencial clínico destaca-se especialmente em populações altamente dependentes da rede pública de imagem, como pacientes oncológicos, portadores de doenças respiratórias e vítimas de traumas.[1]

O crescimento contínuo na demanda por exames, aliado à pressão por eficiência assistencial, favoreceu a adoção de abordagens automatizadas para triagem, detecção precoce e estratificação de risco, com suporte algorítmico.[1,2] Nas últimas décadas, avanços técnicos consolidaram a viabilidade do aprendizado de máquina aplicado à imagem médica, destacando o papel da padronização de dados estruturados e do ganho operacional em diversas etapas da cadeia diagnóstica. Esses elementos têm fundamentado recomendações de sociedades científicas e órgãos reguladores, como o Ministério da Saúde, o Conselho Federal de Medicina, a Organização Mundial da Saúde e iniciativas da Estratégia Brasileira de IA (EBIA).[3]

Apesar do avanço conceitual e tecnológico, persistem barreiras importantes à implementação prática da IA no SUS — incluindo infraestrutura insuficiente, ausência de normativas específicas e carência de capacitação técnica contínua.[4] A baixa digitalização e conectividade dos serviços de imagem públicos, evidenciada por dados oficiais2, limita a integração de algoritmos e compromete a aplicabilidade clínica das soluções disponíveis.

Este artigo apresenta revisão crítica da literatura sobre o uso de IA na radiologia brasileira, com foco em desigualdades regionais, capacidade tecnológica instalada, impacto assistencial e construção de marcos regulatórios. A análise busca contextualizar o estado atual da evidência científica, identificar áreas de incerteza e discutir implicações para a prática clínica, elaboração de diretrizes e definição de prioridades em pesquisa aplicada.[5]

MÉTODO

Esta revisão foi conduzida com base em busca estruturada da literatura nas bases PubMed, Crossref (utilizada como alternativa à Embase), Cochrane Library e LILACS, abrangendo publicações indexadas entre 2018 e 2024. A estratégia de busca combinou os descritores "Artificial Intelligence", "Radiology" e "Brazil", selecionados a partir dos vocabulários controlados MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), associados por operadores booleanos (AND/OR), com o objetivo de maximizar a sensibilidade e especificidade. Estratégias específicas foram adaptadas conforme a sintaxe de cada base de dados.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, metanálises, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas emitidas por sociedades científicas reconhecidas, bem como estudos observacionais com delineamento robusto e aplicabilidade clínica, incluindo experiências institucionais documentadas no contexto do SUS. Os critérios de inclusão contemplaram estudos publicados em inglês ou português, com acesso ao texto completo e relevância direta para a aplicação e integração da IA na radiologia brasileira.

Excluíram-se relatos de caso isolados, editoriais, publicações duplicadas, revisões narrativas não sistemáticas e artigos sem foco clínico ou estrutural direto. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por 2 revisores com formação médica, com divergências resolvidas por consenso. A análise priorizou evidências de alta qualidade metodológica, classificadas conforme o sistema GRADE, sempre que disponível.

O objetivo foi reunir e sintetizar recomendações e achados recentes e relevantes sobre a adoção da IA na radiologia brasileira, oferecendo subsídios críticos à prática clínica, formulação de políticas públicas e fortalecimento da infraestrutura diagnóstica baseada em evidência. Este estudo não envolveu experimentação em seres humanos, nem coleta de dados primários. Por tratar-se de revisão da literatura com uso exclusivo de dados secundários de domínio público, está dispensado de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Resolução CNS nº 510/2016.

DISCUSSÃO

Distribuição e demanda de exames de imagem

A demanda por exames de imagem no SUS varia significativamente conforme a região, o perfil socioeconômico e o nível de urbanização, refletindo desigualdades de acesso, distribuição assimétrica de equipamentos e conectividade digital, além da disponibilidade de profissionais qualificados e tecnologias de suporte ao diagnóstico.[6]

Em 2023, segundo dados do DATASUS, foram realizados mais de 28 milhões de exames ambulatoriais de imagem no Brasil, com predomínio de ultrassonografias (19,3 milhões), tomografias computadorizadas ([3,1] milhões) e ressonâncias magnéticas (957 mil).[7] A produção está concentrada em estados como São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, enquanto as regiões Norte e Nordeste registram menor cobertura per capita (Figura 1).

Estudos populacionais apontam tendência crescente na solicitação de exames de alta complexidade, especialmente entre idosos, pacientes oncológicos e vítimas de trauma, impulsionada por fatores como envelhecimento populacional, ampliação de programas de rastreamento e valorização do diagnóstico precoce.[8] Essa disparidade regional é evidenciada também no volume absoluto de exames realizados no SUS (Figura 2).

De acordo com o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), apenas 32,5% das unidades públicas com serviços de imagem dispõem de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, e menos de 24% possuem integração com sistemas de arquivamento e comunicação (PACS/RIS).[2] Essa limitação tecnológica compromete a viabilidade da aplicação de soluções baseadas em inteligência artificial, que exigem

FIGURA 1— Distribuição de unidades com recursos tecnológicos por estado brasileiro (2023). Dados do CNES/DATASUS.

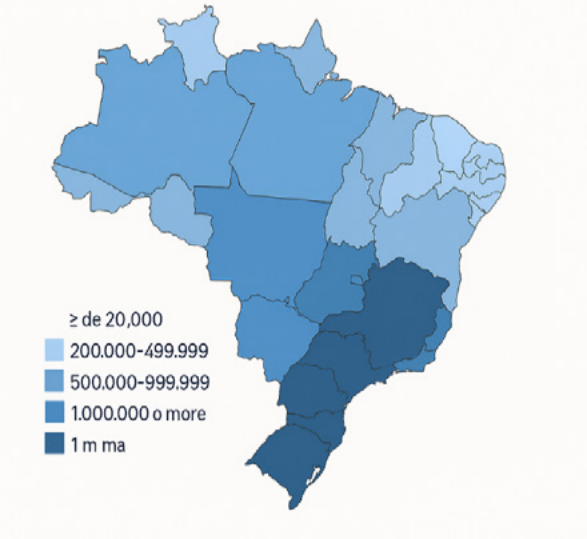


FIGURA 2 — Volume de exames de imagem realizados no SUS por estado brasileiro em 2023. Dados do SIA/SUS.

dados digitalizados, padronizados e interoperáveis.

Em comparação internacional, embora países de alta renda apresentem maior maturidade tecnológica, a implementação da IA em sistemas públicos de saúde em países de renda média, como o Brasil, ainda enfrenta barreiras estruturais, regulatórias e formativas. Nesse contexto, a caracterização precisa da demanda e da infraestrutura instalada é essencial para orientar políticas públicas, priorizar investimentos tecnológicos e estruturar agendas de pesquisa voltadas à realidade nacional.

Arquitetura e funcionamento dos sistemas de IA em radiologia

A aplicação da IA na radiologia envolve a interação entre algoritmos supervisionados, redes neurais convolucionais e grandes volumes de dados médicos rotulados, com o objetivo de automatizar tarefas como detecção, segmentação, triagem e classificação diagnóstica de imagens.[5] Esses sistemas operam por meio de pipelines organizados que conectam a aquisição da imagem, o pré-processamento digital e a inferência diagnóstica baseada em modelos previamente treinados.

A eficácia desses algoritmos depende de elementos como a padronização das imagens (por exemplo, em formato DICOM), a curadoria de datasets balanceados e a integração com sistemas de arquivamento e comunicação (PACS/RIS). Esse conjunto permite cadeia de processamento estruturada, com extração de características, normalização visual e associação com achados clínicos prévios. As redes neurais convolucionais se destacam nesse processo pela capacidade de identificar padrões complexos, com validação cruzada baseada em bancos de imagem anotados por especialistas.[5]

Evidências recentes destacam o papel de abordagens como aprendizado transferido, ajuste supervisionado e modelos híbridos (ensembles) na execução de tarefas específicas, como triagem de nódulos pulmonares, fraturas osteoarticulares e lesões mamográficas.[3] Esses avanços têm permitido o desenvolvimento de sistemas com desempenho comparável ao de radiologistas experientes, especialmente na priorização de exames críticos.

Além do diagnóstico, esses algoritmos contribuem para o monitoramento de indicadores operacionais — como tempo médio de emissão de laudos, taxa de erro e retrabalho — e viabilizam ferramentas de apoio à decisão clínica com potencial de personalização dos fluxos assistenciais.[9] Ao intervir em etapas críticas do processo diagnóstico, a IA atua como instrumento complementar à prática médica, cuja segurança e aplicabilidade dependem de fatores como transparência algorítmica, rastreabilidade dos dados e validação contínua em contextos clínicos reais.

Evolução dos critérios, métodos e sistemas diagnósticos por imagem mediados por IA no contexto brasileiro e internacional

O diagnóstico por imagem no Brasil baseia-se na integração de achados clínicos, exames laboratoriais e métodos como radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e mamografia digital. Esses procedimentos seguem protocolos assistenciais definidos por instituições como o Colégio Brasileiro de Radiologia, o American College of Radiology e a Organização Mundial de Saúde.[10] Os critérios diagnósticos recomendam a

identificação de padrões radiológicos associados ao contexto clínico, frequentemente complementados por testes confirmatórios ou repetição de exames.

A solicitação e priorização dos exames consideram fatores clínico-epidemiológicos, como idade, histórico oncológico, doenças crônicas e exposições de risco. Em grupos de maior vulnerabilidade, algoritmos estruturados — como o BI-RADS, Lung-RADS e escalas de probabilidade — têm sido progressivamente incorporados à prática clínica, com bons resultados na estratificação e rastreamento automatizado por imagem.

Nos últimos anos, biomarcadores visuais e algoritmos computacionais têm sido integrados à rotina diagnóstica com o apoio da IA. Isso tem permitido triagem automatizada, redução da variabilidade interobservador e priorização de laudos emergenciais.[9] Ferramentas baseadas em redes neurais convolucionais vêm sendo aplicadas na detecção de nódulos pulmonares, fraturas ocultas, hemorragias intracranianas e alterações de densidade óssea, com desempenho semelhante ao de radiologistas experientes.

Esses recursos têm sido incorporados progressivamente a fluxos clínicos automatizados, tanto no setor público quanto privado. No Brasil, estudos multicêntricos realizados em hospitais universitários demonstraram que o uso de algoritmos diagnósticos reduziu o tempo de resposta em até 32% e aumentou a acurácia em casos prioritários.[5]

A integração atual da IA nos fluxos clínico-radiológicos no Brasil, suas aplicações práticas, condutas adotadas, protocolos emergentes e suporte à decisão clínica

A integração da IA aos fluxos clínico-radiológicos no Brasil requer abordagem multimodal e progressiva, que combine tecnologia diagnóstica, protocolos assistenciais integrados e capacitação profissional contínua. Essas estratégias visam melhorar a eficiência operacional, reduzir o tempo de emissão de laudos, minimizar retrabalho e ampliar o acesso a exames em áreas com cobertura limitada.[11]

Diretrizes emergentes do Colégio Brasileiro de Radiologia e de projetos-piloto conduzidos pelo Ministério da Saúde recomendam que a adoção de sistemas de IA ocorra de forma escalonada, com base no grau de digitalização da unidade, perfil epidemiológico local e tipo de exame.[12] Hospitais universitários e serviços públicos de referência vêm utilizando, como linha de frente, algoritmos validados para triagem automatizada em exames de tórax, mamografia e tomografias de crânio em contextos de emergência.

Essas ferramentas têm sido sustentadas por evidências oriundas de estudos de coorte e experiências com validação técnica robusta, sobretudo em instituições com parcerias acadêmico-tecnológicas. Na ausência de infraestrutura adequada ou suporte técnico interno, alternativas viáveis incluem laudos assistidos remotamente, sistemas baseados em computação em nuvem ou parcerias com centrais regionais de apoio.[13]

Intervenções estruturantes — como capacitação contínua de radiologistas4, padronização de protocolos assistenciais e modernização do parque tecnológico com foco em conectividade e curadoria de imagens — são essenciais para a efetiva aplicação da IA. Essas ações são especialmente relevantes em unidades ambulatoriais sobrecarregadas, locais sem especialistas e regiões com infraestrutura digital precária.

Novas tendências e tecnologias

Avanços recentes em pesquisa aplicada, simulações multicêntricas e validações clínicas vêm transformando a integração da IA à prática radiológica, com especial impacto no contexto do SUS. A incorporação de algoritmos de aprendizado profundo, segmentação automatizada e pré-classificação por redes neurais tem viabilizado o desenvolvimento de plataformas diagnósticas emergentes, modelos preditivos e estratégias de triagem de alta sensibilidade — especialmente em ambientes ambulatoriais com elevada demanda e escassez de especialistas.[14]

Ensaios clínicos controlados realizados em hospitais universitários brasileiros demonstraram a eficácia de algoritmos para detectar nódulos pulmonares e fraturas em exames de tomografia e radiografia, com desempenho satisfatório em populações de risco, como idosos, pacientes oncológicos e vítimas de trauma cranioencefálico.[5]

Entre as inovações com maior impacto potencial, destacam-se: plataformas de triagem automatizada integradas ao PACS, já implantadas em ambientes clínicos experimentais; modelos de predição de risco com capacidade de aprendizado contínuo; e protocolos operacionais validados para aplicação em mamografia e tomografia de crânio, com ganhos em tempo de resposta e redução de laudos pendentes.

Essas soluções, validadas em diferentes contextos ambulatoriais, já demonstraram impacto mensurável na eficiência diagnóstica e na priorização clínica (Tabela 1).

Atualizações recentes do Colégio Brasileiro de Radiologia, alinhadas a diretrizes do American College of Radiology e da Food and Drug Administration (FDA), recomendam o uso assistido da IA em triagens, com exigência de validação local obrigatória e supervisão humana nos laudos finais.[15]

Barreiras estruturais, incertezas metodológicas e controvérsias sobre validação, regulação e aplicabilidade da IA no diagnóstico por imagem no setor público brasileiro

Apesar dos avanços recentes na integração da IA ao diagnóstico por imagem, persistem lacunas críticas que dificultam sua consolidação no setor público brasileiro. Entre os principais entraves estão a escassez de ensaios clínicos randomizados com validação multicêntrica, a ausência de dados em longo prazo sobre impacto clínico real e a carência de validações externas em unidades de pequeno porte, o que limita a extrapolação das evidências disponíveis (Tabela 2).[16]

No campo regulatório, ainda não há consenso quanto ao grau de autonomia aceitável para os algoritmos diagnósticos, nem sobre a obrigatoriedade de revisão por radiologistas humanos em todos os casos. Diretrizes internacionais, como as do FDA e do American College of Radiology, contrastam com o cenário brasileiro, que

TABELA 1 — Inovações recentes no diagnóstico radiológico com IA - Brasil

Inovação / Tecnologia	Aplicação Clínica	Status Atual
IA para detecção de fraturas	RX ortopédico em pronto-socorro	Estudo piloto validado5
Triagem automatizada por IA	Mamografia digital	Experiência de Hospital Universitário
Plataforma de priorização	Tomografias urgentes (AVC, trauma)	Dados de workflow em hospitais SUS
Curadoria automatizada de imagem	Validação de qualidade para laudo por especialista	Estudos de coorte e validação local

TABELA 2 — Principais recomendações para IA diagnóstica - Contexto e limitações

Eixo Técnico	Intervenção Recomendada	Conduta em Casos Duvidosos	Recomendação Atual
Diagnóstico por IA	Triagem automatizada com validação local	Revisão por especialista antes do laudo final	Estudos pilotos em hospitais universitários1
Integração com PACS	Integração parcial com supervisão humana	Protocolos internos	Experiências institucionais isoladas17
Regulação e normatização	Falta de consenso regulatório no Brasil	Divergências entre CFM, ANVISA e FDA	Necessidade de regulamentação clara
Inclusão populacional	Representação de populações vulneráveis	Baixa generalização para o Norte/Nordeste	Avaliações concentradas na região Sudeste18
Inclusão populacional	Representação de populações vulneráveis	Baixa generalização para o Norte/Nordeste	Avaliações concentradas na região Sudeste18

carece de normativas claras por parte do Conselho Federal de Medicina e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, refletindo diferentes interpretações sobre critérios de segurança, responsabilidade legal e auditabilidade.[17]

Além disso, unidades públicas das regiões Norte e Nordeste permanecem sub-representadas nos estudos de validação de IA comprometendo a aplicabilidade das soluções tecnológicas em contextos com infraestrutura limitada, baixa conectividade e escassez de profissionais qualificados. Populações como indígenas, ribeirinhos, gestantes e pacientes com múltiplas comorbidades também são pouco incluídas nos datasets usados para treinar os algoritmos atualmente disponíveis.[18]

Do ponto de vista operacional, a dependência de tecnologias de alto custo, a heterogeneidade na estruturação de imagens (DICOM, PACS) e as desigualdades no acesso a servidores e redes ampliam a distância entre a produção técnica dos centros de excelência e sua implementação no cotidiano do SUS. Reconhecer essas lacunas é essencial para orientar políticas públicas baseadas em evidência de mundo real (real-world evidence) e fomentar pesquisas clínicas e tecnológicas mais inclusivas, alinhadas às demandas estruturais do sistema de saúde brasileiro.

A análise das evidências disponíveis sobre a adoção da IA no diagnóstico por imagem no SUS aponta avanços expressivos em diferentes domínios, com destaque para a triagem automatizada, o aumento da eficiência nos fluxos diagnósticos e o suporte à decisão clínica em exames complexos, como tomografia e mamografia.[19]

Há consenso entre diretrizes nacionais e internacionais — como as do Colégio Brasileiro de Radiologia e do American College of Radiology — quanto ao uso assistido e supervisionado da IA. Essa posição é respaldada por estudos multicêntricos, análises de workflow e validações institucionais.[3]

No entanto, persistem incertezas quanto à aplicabilidade dessas tecnologias em contextos com infraestrutura limitada, interoperabilidade reduzida e ausência de validação em unidades de pequeno porte. A literatura carece de estudos metodologicamente robustos que avaliem impacto clínico em ambientes com baixa densidade tecnológica e em longo prazo.

Embora a eficácia da IA esteja bem demonstrada em hospitais com integração digital avançada, sua adoção em unidades periféricas do SUS, especialmente na atenção básica e em regiões com baixa conectividade ou carência de especialistas, ainda não foi suficientemente comprovada.[20]

Adicionalmente, há divergências entre marcos regulatórios internacionais — como FDA e EMA — e a falta de normativas claras no Brasil, o que gera incertezas sobre critérios mínimos de segurança, responsabilidade técnica e exigências de validação.

Esses fatores reforçam a urgência de fomentar pesquisas multicêntricas com diversidade regional, estudos baseados em evidência do mundo real (real-world evidence), análises de custo-efetividade e programas de formação continuada. Tais medidas são essenciais para garantir que os avanços tecnológicos se traduzam em melhorias concretas, equitativas e sustentáveis no diagnóstico por imagem no sistema público de saúde.

CONCLUSÃO

A análise crítica das evidências sobre a adoção da IA na radiologia brasileira destaca a importância de abordagem assistencial estruturada, guiada por evidência e sustentada por inovações tecnológicas criteriosamente incorporadas. A consolidação da IA como ferramenta de apoio diagnóstico representa um avanço funcional relevante, com potencial para reduzir desigualdades regionais, aprimorar a triagem e aumentar a efetividade do cuidado por imagem no SUS.[21] No entanto, a diversidade dos modelos assistenciais, as desigualdades de infraestrutura e a complexidade dos contextos locais exigem processo contínuo de monitoramento da implementação, revisão da robustez algorítmica e atualização periódica dos protocolos clínicos. A adoção efetiva dessas tecnologias demanda qualificação profissional constante, investimentos em interoperabilidade, curadoria de dados e validação ética. Nesse contexto, revisões como esta são ferramentas estratégicas para orientar políticas públicas, atualizar diretrizes clínicas e subsidiar decisões institucionais. Elas contribuem para prática médica mais segura, equitativa e baseada em evidência — capaz de equilibrar inovação tecnológica com viabilidade operacional e centralidade no cuidado ao paciente.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Colégio Brasileiro de Radiologia e aos professores de radiologia da Faculdade

Evangélica Mackenzie do Paraná, pelo suporte científico e documental utilizado na fundamentação deste trabalho. Agradece ainda ao sistema DATASUS pelo acesso público a dados nacionais essenciais à análise epidemiológica.

Contribuição dos autores

Luis Gustavo Machado Farias - Conceituação, Redação (esboço original)
Alan Cristian Cordeiro Siqueira - Análise formal, Supervisão
Fernanda Marcondes Ribas – Investigação, Redação (revisão e edição
Kammilly Fernanda Alves dos Santos - Supervisão, Metodologia

REFERÊNCIAS

1. Yordanova M. The applications of artificial intelligence in radiology: opportunities and challenges. Eur J Med Health Sci. 2024;6(2):11–14. https://doi.org/10.24018/ejmed.2024.6.2.2085
2. Choy G, Khalilzadeh O, Michalski M, Do S, Samir A, Pianykh O, et al. Current applications and future impact of machine learning in radiology. Radiology. 2018;288(2):318–28. https://doi.org/10.1148/radiol.2018171820
3. Mello J. Artificial intelligence in breast imaging. Radiol Bras. 2023;56(5):V–VI. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2023.56.5e1-en
4. Santos M, Ferreira J, Wada D, Tenório A, Nogueira-Barbosa M, Azevedo–Marques P, et al. Artificial intelligence, machine learning, computer-aided diagnosis, and radiomics: advances in imaging towards precision medicine. Radiol Bras. 2019;52(6):387–96. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2019.0049
5. Paiva O, Prevedello L. The potential impact of artificial intelligence in radiology. Radiol Bras. 2017;50(5):V–VI. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.50.5e1
6. Wanderley M, Soares C, Morais M, Cruz R, Lima I, Chojniak R, et al. Application of artificial intelligence in predicting malignancy risk in breast masses on ultrasound. Radiol Bras. 2023;56(5):229–34. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2023.0034
7. Mudgal K, Das N. The ethical adoption of artificial intelligence in radiology. BJR|Open. 2020;2(1):20190020. https://doi.org/10.1259/bjro.20190020
8. Macedo T, Rocha M. Radiology in the age of artificial intelligence: challenges and opportunities. Radiol Bras. 2024;57:e1. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2024.57.e1-en
9. Ye H. The value of non-clinical applications of artificial intelligence in radiology should be noted. Korean J Radiol. 2024;25(12):1100. https://doi.org/10.3348/kjr.2024.1021
10. Bretas E, Guimarães R, Aihara A, Filho H, Chojniak R, Muglia V, et al. Estimating the productivity of radiologists in Brazil: the search for a benchmark. Radiol Bras. 2020;53(2):73–80. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2019.0081
11. Leite C. Artificial intelligence, radiology, precision medicine, and personalized medicine. Radiol Bras. 2019;52(6):VII–VIII. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2019.52.6e2
12. Urban LABD, Chala LF, Paula IB, Bauab SP, Schaefer MB, Oliveira ALK, et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama no Brasil. Radiol Bras. 2023;56(4):207–14. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2023.0064
13. Nair AV, Ramanathan S, Sathiadoss P, Jajodia A, Blair-Macdonald D, et al. Barriers to artificial intelligence implementation in radiology practice: what the radiologist needs to know. Radiol (Engl Ed). 2022;64(4):324–32. https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2022.04.001
14. Alencar C, Oliveira D, Teixeira A, Lemos L, Quesado R, Santos I, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in Brazil: an epidemiological study on the distribution of equipment and frequency of examinations, with comparisons between the public and private sectors. Radiol Bras. 2024;57. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2023.0094-en
15. Leitão C, Salvador G, Rabelo L, Escuissato D. Performance of ChatGPT on questions from the Brazilian College of Radiology annual resident evaluation test. Radiol Bras. 2024;57. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2023.0083-en
16. Rainey C, O'Regan T, Matthew J, Skelton E, Woznitza N, Chu K, et al. Beauty is in the AI of the beholder: are we ready for the clinical integration of artificial intelligence in radiography? an exploratory analysis of perceived AI knowledge, skills, confidence, and education perspectives of UK radiographers. Front Digit Health. 2021;3:739327. https://doi.org/10.3389/fdgth.2021.739327
17. Dourado DA, Aith FMA. A regulação da inteligência artificial na saúde no Brasil começa com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais. Rev Saude Publica. 2022;56:80. https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004461
18. Adams S, Henderson R, Xin Y, Babyn P. Artificial intelligence solutions for analysis of X-ray images. Can Assoc Radiol J. 2020;72(1):60–72. https://doi.org/10.1177/0846537120941671
19. Pereira R, Helito P, Leão R, Rodrigues M, Correa M, Rodrigues F, et al. Accuracy of an artificial intelligence algorithm for detecting moderate-to-severe vertebral compression fractures on abdominal and thoracic computed tomography scans. Radiol Bras. 2024;57. https://doi.org/10.1590/0100-3984.2023.0102
20. Auloge P, Garnon J, Robinson J, Dbouk S, Sibilia J, Braun M, et al. Interventional radiology and artificial intelligence in radiology: is it time to enhance the vision of our medical students? Insights Imaging. 2020;11(1).
21. Lindqwister A, Hassanpour S, Levy J, Sin J. AI-RADS: successes and challenges of a novel artificial intelligence curriculum for radiologists across different delivery formats. Front Med Technol. 2023;4. https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.1007708

BioSCIENCE Artigo Original
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00015

Gastrostomias endoscópicas: quais podem ser suas complicações e possíveis correlações?

Endoscopic gastrostomies: what can be their complications and possible correlations?

Isabelle Terumi Tanioka Corrêa[1], Roberto Oliveira Basso[2], Leonardo Moreira Dias[2], Carlos Roberto Naufel Junior[1], Guilherme Andrade Coelho[1]

RESUMO

Introdução: A gastrostomia endoscópica percutânea é atualmente o método de escolha para nutrição enteral de média a longa permanência para pacientes com alimentação por via oral insuficiente.

Objetivo: Individualizar sua indicação, para saber quando ser indicada, contraindicada, e entender e evitar complicações previsíveis.

Método: Estudo observacional analítico retrospectivo do tipo caso-controle utilizando dados de prontuário eletrônico dos que realizaram o procedimento de setembro de 2022 a setembro de 2024, com ênfase nas complicações pós-operatórias e possíveis fatores correlacionados a ela.

Resultado: Foram incluídos 17 pacientes que evoluíram bem sem complicações referidas ao método e nenhum evoluiu com infecção de ferida operatória até o momento da retirada, incluindo aqueles que ainda permaneceram com a gastrostomia, independente do uso ou não de antibioticoprofilaxia.

Conclusão: Este estudo permitiu traçar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos à gastrostomia endoscópica percutânea em um serviço reconhecido de endoscopia, colaborando com dados ao tema, tema este que ainda é muito pouco referido em estudos clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Gastrostomia endoscópica. Complicação pós-operatória. Infecção de ferida.

Mensagem Central

A gastrostomia endoscópica percutânea foi desenvolvida na década de 1980 e revolucionou o modo de fornecimento de dieta enteral para pacientes que dependem dessa via para nutrição. Por ser procedimento endoscópico e minimamente invasivo, permite conforto e menores riscos se comparado ao uso prolongado de sondas nasogástricas ou nasoenterais.

Perspectiva

A gastroscopia endoscópica percutânea não deve ser utilizada rotineiramente, mas sim seu uso ser individualizada de acordo com critérios rígidos de cada serviço. Isso poupa indicação inadequada posicionando-a preferencialmente para pacientes com maior morbidade. Seu uso, de forma criteriosa, promove conforto e facilidade de manuseio naqueles com complexidade clínica maior, e evita-se que os sistemas de saúde sejam desnecessariamente onerados.

ABSTRACT

Introduction: Percutaneous endoscopic gastrostomy is currently the method of choice for medium- to long-term enteral nutrition for patients with insufficient oral nutrition.

Objective: To individualize its indication, to determine when it is indicated and contraindicated, and to understand and avoid predictable complications.

Method: A retrospective, observational, analytical, case-control study using data from the electronic medical records of those who underwent the procedure from September 2022 to September 2024, with an emphasis on postoperative complications and possible correlated factors.

Result: Seventeen patients were included, who progressed well without complications related to the method, and none developed surgical wound infection until the time of removal, including those who continued with the gastrostomy, regardless of the use of antibiotic prophylaxis.

Conclusion: This study allowed us to outline the epidemiological profile of patients undergoing percutaneous endoscopic gastrostomy in a recognized endoscopy service, contributing data to this topic, a topic that is still very little discussed in clinical studies.

KEYWORDS: Endoscopic gastrostomy. Postoperative complication. Wound infection.

[1] Hospital Universitário Evangélico Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: belle.terumi@gmail.com | Editor Associado: Jurandir Marcondes Ribas Filho

Como citar:
Corrêa ITT, Basso RP, Dias LM, Naufel Junior CR, Coelho GA. Gastrostomias endoscópicas: quais podem ser suas complicações e possíveis correlações?. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00015

CC BY

INTRODUÇÃO

A gastrostomia endoscópica percutânea foi desenvolvida por especialistas na década de 1980. Os principais pioneiros desse procedimento foram os Drs. James P. Gauderer e Jeffrey L. Ponsky, que desenvolveram a técnica e contribuíram significativamente com a sua popularização.[1] Ela revolucionou o modo de fornecimento de dieta enteral para pacientes que dependem dessa via para nutrição, já que além de ser procedimento endoscópico e minimamente invasivo, permite conforto e menores riscos de irritação, ulceração, sangramento, refluxo gastroesofágico e pneumonia, se comparado ao uso prolongado de sondas nasogástricas ou nasoenterais.[2,3]

É possível ao paciente tolerar aproximadamente 10 dias sem dieta, apenas com reposição hidroeletrolítica, antes que ocorra catabolismo proteico severo, dependendo do seu status basal de saúde.[2] Porém, para manter nutrição adequada, antes mesmo do catabolismo acontecer, é considerada boa prática médica que se estabeleça via nutricional, de preferência via enteral, caso não seja possível a via oral. A nutrição enteral evita o risco de translocação bacteriana, infecção de corrente sanguínea e é economicamente mais vantajoso se comparada à nutrição parenteral, para aqueles com o trato gastrointestinal viável.[2,3]

Devido à técnica minimamente invasiva empregada na sua realização, o procedimento oferece maior conforto e qualidade de vida aos que necessitam nutrição enteral de média a longa data, pois substitui a sondagem nasoenteral e nasogástrica, que trazem demasiado desconforto3, além de não produzir grandes incisões e cicatrizes, como no caso das gastrostomias cirúrgicas.[2]

A definição da necessidade da via alimentar enteral com antecedência e a realização do procedimento após a indicação bem feita pode prevenir a perda de peso e a desnutrição e, consequentemente, cursar com menor tempo de internamento e de recuperação.

Existem algumas técnicas descritas para gastrostomia endoscópica percutânea. As principais são: a de pull (a mais comum), a de push e a de Russell ou de introdução.[2,4]

Na técnica de pull, basicamente o tubo de gastrostomia é puxado por dentro do estômago, através do endoscópio, para dentro da luz do trato gastrointestinal. É o método mais comumente utilizado e foi desenvolvido por James Gauderer et al.[1] Na de push o tubo de gastrostomia é empurrado para dentro da luz do órgão através da parede abdominal, sem puxar por dentro da cavidade sendo ele o segundo método mais utilizado. A técnica de Russell ou de introdução é definida pela inserção do tubo de gastrostomia através de um trocarte, com dilatador e fio-guia.

Há controvérsias no que diz respeito ao uso de profilaxia antibiótica em 30-60 minutos antes do procedimento. Existem algumas metanálises sobre o assunto nas quais se defende que o uso de antibióticos, como as penicilinas e cefalosporinas, trazem redução de infecções sistêmicas e de ferida operatória, e justificam sua utilização devido à vulnerabilidade dos pacientes.[3,5,6] Ao mesmo tempo, existem na literatura estudos nos quais se mostra que a profilaxia antibiótica não obteve resultados positivos no que se refere a redução do número de infecções de ferida.[7]

A gastrostomia endoscópica percutânea pode ser removida assim que a dieta enteral não é mais necessária ou quando surgem complicações relacionadas ao procedimento, no qual apenas sua retirada pode solucionar o problema. Geralmente é retirada via endoscópica e a ferida cicatriza nos primeiros dias, dependendo das condições e comorbidades dos pacientes.[2]

As indicações são basicamente para aqueles com necessidade de via enteral para nutrição, tanto absoluta quanto complementar, de média a longa duração ou para os que necessitam de descompressão gástrica (menos frequente)2-[5,7] sendo alguns exemplos as doenças neurológicas e psicomotoras (como sequela de doença cerebrovascular, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, doença de Parkinson, e demências), redução de nível de consciência (pacientes em UTI em coma), neoplasias de cabeça e pescoço, neoplasias ou lesões esofágicas, vítimas de trauma facial grave ou politraumatizados, anormalidades congênitas como fístula traqueoesofágica.

As principais contraindicações do procedimento são divididas em absolutas (alguns exemplos: distúrbio de coagulação, sepse, ascite volumosa, carcinomatose peritoneal e obstrução à passagem do endoscópico) e relativas (alguns exemplos: hepatoesplenomegalia, diálise peritoneal, hipertensão portal, obesidade, e gestação).[2,4,6]

As principais complicações relacionadas ao procedimento são caracterizadas por dificuldades técnicas endoscópicas relacionadas ao procedimento e ao paciente, complicações tardias associadas à dificuldade na manutenção e manejo da gastrostomia, e nos cuidados com a ferida.[2,3,4]

Este trabalho teve por objetivos promover dados sobre a indicação e contraindicação da gastrostomia endoscópica percutânea e entender/evitar as complicações previsíveis.

MÉTODO

Esta pesquisa foi realizada entre setembro de 2022 e setembro de 2024 no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, sob parecer CAAE 84194524.9.0000.0103, estando de acordo com os preceitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

Trata-se de estudo retrospectivo caso-controle. A coleta de dados foi realizada através de busca ativa no sistema de prontuário eletrônico MVPEP de 17 casos que realizaram o procedimento, independentemente da técnica utilizada. A seleção ocorreu através da pesquisa pelo código CID-Z931 e/ou pelo código do procedimento 0309010039 (gastrostomia endoscópica percutânea). Foram incluídos pacientes de todas as faixas etárias e gêneros. Apenas foram considerados os em que

foi possível obter acesso completo ao acompanhamento clínico pós-operatório, seja por internamento ou retorno ambulatorial. Foram excluídos aqueles cujo procedimento foi incompleto, mal sucedido, ou com seguimento pós-procedimento fora da instituição.

Para coleta dos dados foi criado protocolo padronizado com o qual pesquisaram-se informações clínicas dos selecionados (Tabelas 1, 2 e 3).

O tempo de seguimento foi definido como o intervalo entre as datas de realização da gastrostomia e a última registrada na avaliação clínica ou óbito. Durante o período de seguimento analisado, não foi registrado nenhum óbito.

Análise estatística

Foi descritiva conduzida para compreender a distribuição das variáveis do conjunto de dados, por meio de tabelas de contingência para dados categóricos e medidas de tendência central e de dispersão para dados numéricos. O teste de independência de Qui-Quadrado foi usado para verificar a associação entre as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes. O teste analisa a existência de associação significativa entre variáveis categóricas, sob a hipótese nula de que as variáveis são independentes e a hipótese alternativa de que as variáveis são dependentes. Adotou-se nível de significância $\alpha = 0,05$ para todas os testes. Assim, para p-valor ≥ 5%, não se rejeitou a hipótese nula. As análises foram realizadas com o software R versão 4.4.2 (R Core Team, 2024).

RESULTADO

A Tabela 1 apresenta o perfil sociodemográfico dos pacientes. A idade média foi de 54,4+/-19,8 anos e a maioria tinha idade entre 41 e 80 anos (70,6%). Em relação ao sexo a maioria era de homens (58,8%).

TABELA 1 — Caracterização do perfil sociodemográfico dos pacientes (n = 17)

Variável	Grupo	Total
Idade, média (dp)		54,4 (19,8)
Faixa etária, n (%)	0-20	1 (5,9)
	21-40	2 (11,8)
	41-60	7 (41,2)
	61-80	5 (29,4)
	>80	2 (11,8)
Sexo, n (%)	Feminino	7 (41,2)
	Masculino	10 (58,8)

A Tabela 2 detalha as comorbidades e os motivos para a colocação da gastrostomia gástrica por tubo (GGT). No geral, 52,9% não possuíam comorbidades, Entre aqueles que sim (47,1%), as mais frequentes foram categorizadas como diabete melito e neurológicas (37,5% cada), seguidas por retocolite ulcerativa e vascular (12,5% cada), O principal motivo para a colocação da GGT foi neurológico (70,6%), sendo o acidente vascular encefálico a causa mais comum (41,7% dos motivos neurológicos), seguido por COVID-19 (16,7%) e paralisia cerebral (25%). Outros motivos foram disfagia (11,8%) e trauma (11,8%). A maioria (76,5%) não estava em uso de antibióticos e nenhum apresentou complicações infecciosas.

TABELA 2 — Caracterização da amostra segundo comorbidades e motivos para colocação da GGT

Possui comorbidades, n (%)	Não	9 (52,9)
	Sim	8 (47,1)
Comorbidades, n (%)	Diabete melito	3 (37,5)
	Neurológica	3 (37,5)
	Retocolite ulcerativa	1 (12,5)
	Vascular	1 (12,5)
Motivo para colocação da GGT, n (%)	Desnutrição	1 (5,9)
	Disfagia	2 (11,8)
	Neurológica	12 (70,6)
	Trauma	2 (11,8)
Motivos neurológicos, n (%)	Acidente vascular encefálico	5 (41,7)
	COVID	2 (16,7)
	Estado de mal epiléptico	1 (8,3)
	Guillain-Barré	1 (8,3)
	Paralisia cerebral	3 (25,0)
Antibiótico em uso, n (%)	Não	13 (76,5)
	Sim	4 (23,5)
Complicações infecciosas, n (%)	Sem complicações	17 (100,0)
	Houve complicações	0 (0,0)

A Tabela 3 mostra a descrição da colocação da GGT na amostra. A maioria (88,2%) não precisou de repassagem. O tempo até a colocação da GGT variou bastante, sendo que a maioria (58,8%) teve colocação com menos de 1 mês (tempo 0). Outros tempos frequentes foram 1 mês (17,6%) e 2 meses (11,8%) após a admissão, apenas 1 teve a GGT colocada após 3 meses e outro após 29 meses; a maioria (64,7%) já havia retirado a GGT no momento da análise, sendo que a maior parte das retiradas ocorreu entre 0 e 1 ano após a colocação (72,7%).

TABELA 3 — Caracterização da amostra segundo a colocação da GGT

Variável	Categoria	Total
Houve repassagem, n (%)	Não	15 (88,2)
	Sim	2 (11,8)
Tempo até colocação da GGT (meses), n (%)	0	10 (58,8)
	1	3 (17,6)
	2	2 (11,8)
	3	1 (5,9)
	29	1 (5,9)
Retirou GGT, n (%)	Ainda não retirou	6 (35,3)
	Sim	11 (64,7)
Tempo até a retirada da GGT (anos), n (%)	0-1	8 (72,7)
	1-2	2 (18,2)
	2-3	1 (9,1)

Análise de associação

A Tabela 4 apresenta a análise de associação entre o tempo até a retirada da GGT e a faixa etária, considerando 3 categorias de tempo em anos: 0-1,

1-2 e 2-3. O p-valor foi calculado pelo Qui-quadrado. Entre os que tiveram a GGT retirada em 0-1 anos (n = 8), a maior proporção pertenceu à faixa etária de 61-80 anos (50%, n = 4), seguida dos 41-60 anos (25%, n = 2). As faixas etárias de 0-20 e >80 contribuíram com 11% (n = 1) e 13% (n = 1), respectivamente. No grupo com tempo de retirada de 1-2 anos (n = 2), 50% (n = 1) estavam entre 41-60 anos, e os outros 50% (n = 1) mais de 80 anos. O grupo com retirada em 2-3 anos (n = 1), estava na faixa de 41-60 anos. Não houve associação estatisticamente significativa entre o tempo até a retirada da GGT e a faixa etária (p = 0,6).

TABELA 4 — Análise de associação entre tempo até retirada da GGT e a faixa etária

	Tempo até retirada (anos)			
Variável	0-1 n= 8	1-2 n = 2	2-3 n = 1	p-valor [1]
Faixa etária, n (%)				0.6
0-20	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	
21-40	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
41-60	2 (25%)	1 (50%)	1 (100%)	
61-80	4 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	
>80	1 (13%)	1 (50%)	0 (0%)	

[1] Teste de Qui-quadrado

A Tabela 5 apresenta os motivos para a colocação da GGT e os fatores sociodemográficos e clínicos que levaram à sua aplicação.

TABELA 5 — Análise de associação entre os motivos para a colocação da GGT e fatores sociodemográficos e clínicos dos pacientes

	Motivo				
Variável	Desnutrição n = 1	Disfagia n = 2	Neurológica n = 12	Trauma n = 2	p-valor [1]
Faixa etária, n (%)					0,040
0-20	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	
21-40	0 (0%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)	
41-60	0 (0%)	1 (50%)	6 (50%)	0 (0%)	
61-80	0 (0%)	0 (0%)	4 (33%)	1 (50%)	
>80	1 (100%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	
Tempo até a retirada (anos), n (%)					0,066
0-1	0 (0%)	2 (100%)	4 (67%)	2 (100%)	
1-2	1 (100%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	
2-3	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	
Tempo até colocação (meses), n (%)					>0,9
0	1 (100%)	1 (50%)	6 (50%)	2 (100%)	
1	0 (0%)	1 (50%)	2 (17%)	0 (0%)	
2	0 (0%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)	
29	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)	
Comorbidades, n (%)					0,067
DM	0 (0%)	1 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	
Neurológica	0 (0%)	1 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	
RCU	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	
Vascular	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Houve repassagem, n (%)					0,8
Nao	1 (100%)	2 (100%)	10 (83%)	2 (100%)	
Sim	0 (0%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)	

[1] Teste de Qui-quadrado

A Tabela 6 apresenta a análise de associação entre complicações infecciosas e uso de antibióticos. Como nenhum paciente apresentou complicações infecciosas, não foi possível estabelecer associações estatísticas entre as variáveis analisadas. Esses dados sugerem baixa ocorrência de complicações infecciosas no grupo avaliado.

TABELA 6 — Análise de associação entre complicações infecciosas, uso de antibióticos e comorbidades

	Complicações infecciosas	
Variável	Sem complicações n = 17	Houve complicações n = 0
Antibiótico em uso, n (%)		
Não	13 (76%)	0 (0%)
Sim	4 (24%)	0 (0%)
Comorbidades, n (%)		
Diabete melito	3 (38%)	0 (0%)
Neurológica	3 (38%)	0 (0%)
Retocolite ulcerativa	1 (13%)	0 (0%)
Vascular	1 (13%)	0 (0%)

DISCUSSÃO

Após análise dos resultados epidemiológicos obtidos nesta coleta de dados, o fato de não ser possível correlacionar a idade do paciente com a sua reabilitação precoce e retorno a alimentação pela via oral, vai na contramão de resultados previamente descritos na literatura, que por sua vez, apontam para pacientes mais jovens como sendo portadores de maior tendência a remoção da GGT por recuperação. Além disso, apesar do pouco volume de substrato científico encontrado nas bases de dados referente a remoção da GGT, outro fator que predispõe sua retirada também se destaca, ou seja, o procedimento devido às neoplasias de cabeça e pescoço, fator esse que não se fazia presente na amostra estudada.[8] Durante o período no qual foram coletados os dados, foram registrados 3 casos de tentativa de progressão do endoscópio em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço; porém, devido ao estágio avançado das lesões não foi possível a realização do procedimento e os pacientes, portanto, não se adequaram aos critérios de inclusão. Nesses casos, diagnóstico oncológico precoce poderia ter evitado a falha, e consequentemente influenciado de maneira positiva o prognóstico final.

Esta amostra apontou, com significância estatística, que a idade influenciou no motivo da colocação da GGT, permitindo melhor compreensão do perfil epidemiológico. Levando em consideração que muitos idosos possuem a indicação de passagem de GGT por conta de quadro de desnutrição, é possível traçar paralelo com a literatura, que por sua vez indica escores nutricionais para determinar o melhor momento, garantindo maior sobrevida.[9] A compreensão dos padrões epidemiológicos dos serviços é, portanto, fundamental para saber qual tipo de avaliação realizar, visando melhor atendimento médico,

Além disso, foi observado que causas neurológicas para GGT predominaram entre os que retiraram a sonda em menos de 1 ano, o que corrobora com achados já descritos em outros artigos, que demonstraram tempo médio de 5 meses nos acometimentos neurológicos, seja por conta de reabilitação que permitia o retorno a dieta por via oral, ou por ausência de melhora do status nutricional em vigência de uso de GGT.[10]

Além disso, na presente amostra, foi possível observar que o tempo necessário para que fosse indicada a

colocação de GGT predominou no 10 mês (58%), resultado esse que se mostrou consonante com o obtido e publicado por outro serviço nacional de referência, onde também se viu aproximadamente 58% da amostra sendo submetida à GGT no 10 mês.[11] A despeito da indicação precoce em mais da metade dos casos, ela se mostrou precisa, tendo em vista que cerca de 64% permaneceu com a GGT por mais de 1 ano.

Por fim, os resultados obtidos demonstraram ausência de complicações infecciosas, a despeito do baixo número de casos onde houve prescrição de antibióticos. Tal resultado pode servir para questionar os atuais protocolos de conduta médica postulados na literatura internacional sobre o tema. Atualmente é preconizada antibioticoterapia antecedendo o procedimento principalmente penicilinas para profilaxia de infecção de ferida operatória. A depender do método utilizado para o procedimento, não houve significância estatística em relação causal entre a profilaxia antibiótica e menores taxas de infecção de ferida operatória.[12,13] Assim, o presente estudo sugere que essa conduta não deve ser aplicada rotineiramente, de modo que a indicação ou não, deve na realidade, ser individualizada de acordo com as taxas de infecção de cada serviço. Assim, poupam-se pacientes de maior morbidade associada à prescrição inadvertida de agentes antimicrobianos, e evita-se que os sistemas de saúde sejam desnecessariamente onerados durante o manejo de pacientes complexos, como os gastrostomizados.

CONCLUSÃO

GGT é o método atual de escolha para via alimentar enteral de inúmeros pacientes que a necessitam para manter o status nutricional adequado, sendo eles com comorbidades variadas. Porém, há carência de estudos nacionais relacionados ao tema, no que diz respeito ao perfil dos pacientes submetidos ao procedimento, possíveis complicações e como podem ser evitadas. É possível estabelecer padrão de características de cada paciente na qual foi indicado o procedimento e individualizá-lo quanto aos cuidados, quanto à técnica empregada, quanto à profilaxia e até mesmo definir contraindicações para aqueles com maiores riscos.

Contribuição dos autores

Isabelle Terumi Tanioka Corrêa - Análise formal, Investigação, Redação (esboço original)
Roberto Oliveira Basso - Análise formal, Metodologia
Leonardo Moreira Dias - Redação (revisão e edição)
Carlos Roberto Naufel Junior - Conceituação
Guilherme Andrade Coelho - Conceituação

REFERÊNCIAS

1. Gauderer JP, Ponsky JL, Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. Journal of Pediatric Surgery. 1980;15(6):872–5. https://doi.org/10.1016/s0022-3468(80)80296-x
2. Rahnemai-Azar AA, Rahnemaiazar AA, Nagshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. World Journal of Gastroenterology. 2014;20(24):7739–51. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7739
3. Choi IH, Cho YK. Percutaneous endoscopic gastrostomy: procedure, complications and management. Brain Neurorehabilitation. 2022;15(1):e2. https://doi.org/10.12786/bn.2022.15.e2
4. Hucl T, Spicak J. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2016;30(5):769–81. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.10.002
5. Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;(11):CD005571. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005571.pub3
6. Mandal A, Kesar V, Gonzalez Z, Roy N, Kanth R, Roy P. Prophylactic antibiotics for PEG tube placement: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. The American Journal of Gastroenterology. 2019;114(Suppl):S326. https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000591792.48999.48
7. Mondorf A, Amini C, Graf C, Michael FA, Blumenstein I, Jung M, et al. Risk factors and role of antibiotic prophylaxis for wound infections after percutaneous endoscopic gastrostomy. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(9):3175. https://doi.org/10.3390/jcm12093175
8. Cukier C, Magnoni CD, Poletti P, Tacla M. Gastrostomia endoscópica em pacientes com cardiopatia complicada. Arquivos de Gastroenterologia. 2000;37(4):208–12.
9. Kalkan Ç, Kartal AÇ, Karakaya F, Tüzün A, Soykan I. Utility of three prognostic risk scores in predicting outcomes in elderly non-malignant patients after percutaneous gastrostomy. The Journal of Nutrition. Health and Aging. 2017;21(10):1344–48. https://doi.org/10.1007/s12603-016-0853-4
10. Pineda-Cortés D, Paz-Rodríguez F, Trujillo-de Los Santos Z, Sánchez-Guzmán MA, Nava-Galán MG, Santana-Aguilar E, et al. Exploratory study on gastrostomy in patients with neurological diseases: usefulness and impact. Neurología. 2022;37(6):428–33. https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2019.04.003
11. Cukier C, Magnoni CD, Poletti P, Tacla M. Gastrostomia endoscópica em pacientes com cardiopatia complicada. Arquivos de Gastroenterologia. 2000;37(4):208–12. https://doi.org/10.1590/S0004-28032000000400004
12. Jafri NS, Mahid SS, Minor KS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis to prevent peristomal infection following percutaneous endoscopic gastrostomy. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2007;25(6):647–56. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03247.x
13. Tae CH, Lee JY, Joo MK, Park CH, Gong EJ, Shin CM, et al. Clinical practice guideline for percutaneous endoscopic gastrostomy. Gut and Liver. 2023;18(1):10–26. https://doi.org/10.5009/gnl230146

BioSCIENCE Relato de Caso
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00016

Divertículo de Meckel obstrutivo atípico em paciente jovem

Atypical obstructive Meckel's diverticulum in a young patient

Ana Júlia Ribas Sigwalt[1], Cecília Schneider[2], Gabriella Micheten Dias[2], Isabelle Tomelin Rothenburg[2], Marjorie Secatto Batista[2], Marcos Fabiano Sigwalt[3]

PALAVRAS-CHAVE: Divertículo de Meckel. Emergência. Cirurgia Geral.
KEYWORDS: Meckel diverticulum. Emergency. General surgery.

INTRODUÇÃO

O divertículo de Meckel (DM) é a anomalia congênita mais comum do trato gastrointestinal, com incidência aproximada de 2-4% na população. Seu processo fisiopatológico consiste no fechamento incompleto ou falha na absorção do ducto onfalomesentérico (vitelino), entre a 7-8ª semanas de gestação. Geralmente, mais da metade dos casos se manifestam na infância ou até os 20 anos de idade, sendo raros em indivíduos com mais de 40 anos.[1-3]

Em muitas situações, o DM não apresenta sintomas e comumente é detectado incidentalmente durante intervenções como laparotomias, laparoscopias ou necropsias. Quando surge algum tipo de complicação, pode se apresentar com grande variedade de manifestações clínicas, as quais devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de pacientes com abdome agudo obstrutivo ou inflamatório. Os sintomas comuns são febre, vômito, dor abdominal e sangue nas fezes - não exclusivos da doença de Meckel.[1,3-5]

O tratamento de escolha o divertículo sintomático é a ressecção cirúrgica. As formas mais comuns são diverticulectomia em cunha, ou ressecção intestinal segmentar e anastomose, especialmente quando há isquemia intestinal ou obstrução. No entanto, o manejo de formas assintomáticas requer avaliação individualizada, considerando a história clínica do paciente, o tamanho do divertículo e os riscos e benefícios do procedimento cirúrgico.[1,4-6]

Este relato tem como objetivo descrever um caso atípico de paciente jovem com DM obstrutivo relacionando a discussão com estudos atuais desse mesmo tema. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil – CAAE no. 76173623.8.0000.0093

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 26 anos de idade, natural e procedente de Curitiba, PR, Brasil referia dor abdominal há 8 dias, com foco em região epigástrica, de leve intensidade, com irradiação para dorso, com duração de 1 h e melhora espontânea. Apresentava náuseas, fraqueza e inapetência concomitantemente, ausência de febre e alterações urinárias. Havia procurado outro atendimento médico de urgência 2 dias antes, onde foi realizada tomografia computadorizada (TC) abdominal sem contraste, que não apontou alterações na região abdominal, sugerindo normalidade. Iniciou aumento da frequência e piora da intensidade da dor, recorrendo ao serviço de urgência hospitalar 24 h depois. Ao exame físico de admissão, apresentava-se em bom estado geral, lúcida, orientada em tempo e espaço, afebril, acianótica, anictérica, hidratada e normocorada. Quanto aos dados vitais, apresentava PA de 100 x 60 mmHg, pulso de 105 bpm e saturação de 98%. O exame físico abdominal constatou ruídos hidroaéreos diminuídos, quase ausentes, abdome levemente distendido, com dor difusa à palpação, principalmente na região inferior, sem sinais de irritação peritoneal. Além disso, verificou-se pouca quantidade de fezes na ampola retal ao realizar o toque retal.

Nos exames laboratoriais foi constatada elevação do PCR, bastonetose e leucocitose. A radiografia de abdome na admissão intra-hospitalar apontou presença de níveis hidroaéreos em ampola retal, sem pneumoperitônio. TC de abdome com contraste endovenoso revelou presença de obstrução a nível de intestino delgado, com possível brida.

[1] Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil;
[3] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: marcossigwalt@yahoo.com.br | Editor Associado: Jurandir Marcondes Ribas Filho

Como citar:
Sigwalt AJR, Schneider C, Dias GM, Rothenburg IT, Batista MS, Sigwalt MF. Divertículo de Meckel obstrutivo atípico em paciente jovem.. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00016

CC BY

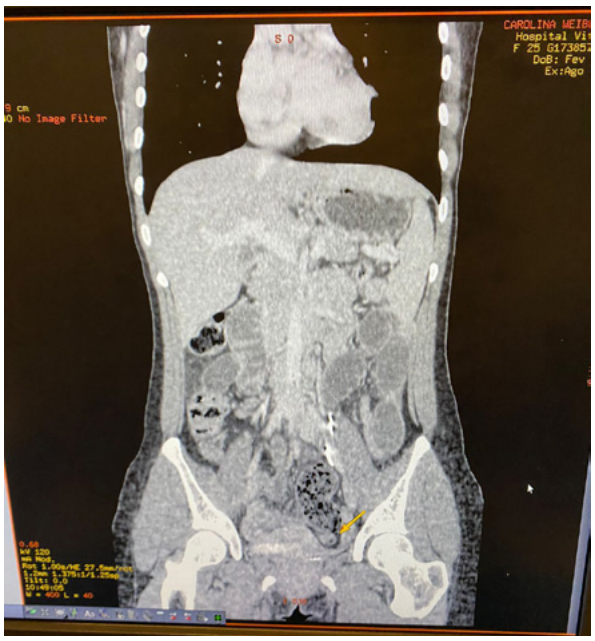


FIGURA 1 — TC de abdome com contraste demonstrando presença de obstrução intestinal a nível de delgado, sugerindo possíveis bridas.

A paciente foi, então, submetida à laparoscopia no mesmo dia. Durante o procedimento, observou-se distensão em alças de intestino delgado à montante do DM de base larga e ingurgitada (a 70 cm da válvula ileocecal) e afilamento à jusante. O conteúdo luminal endurecido, que causou a obstrução, encontrava-se dentro do divertículo e se ampliava para a luz do íleo na topografia do divertículo. Optou-se, portanto, pela laparotomia por incisão transversa suprapúbica e enterectomia segmentar com retirada da área do divertículo e enteroanastomose.

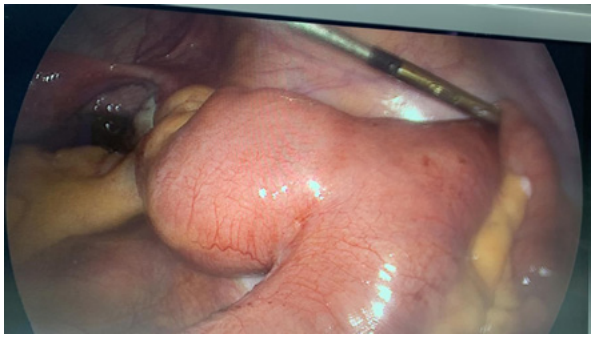


FIGURA 2 — Divertículo de Meckel com conteúdo obstruindo completamente o íleo

FIGURA 3 — Divertículo de Meckel exposto para enterectomia segmentar.

A paciente recebeu alta médica, em boas condições, no dia seguinte à operação. Retornou em regime ambulatorial no 14º dia, apresentando boa evolução, sem manifestar qualquer intercorrência.

DISCUSSÃO

DM é condição que acomete prevalentemente a faixa de pacientes pediátricos, sendo uma das causas mais comuns de sangramento nessa fase, devido à persistência da porção proximal do ducto vitelo-intestinal congênito. Ele se apresenta na forma de bolsa e contém as 3 camadas da parede intestinal - por isso é considerado divertículo verdadeiro - localizado na borda antimesentérica. Essa anomalia congênita está presente em 2% da população, localizada a 61 cm da junção ileocecal e tem 5 cm de comprimento, apesar de haver variações.[5]

DM apresenta-se como condição assintomática até que alguma de suas complicações se manifeste, normalmente em divertículos maiores que 2 cm, situação em que o paciente costuma apresentar sintomas de obstrução, hemorragia ou inflamação gastrointestinal.[3] Segundo a literatura, a chance dessa anomalia tornar-se sintomática ao longo da vida é de apenas 4-6%.[6]

A obstrução ocorre em cerca de 36% dos adultos sintomáticos, seja por intussuscepção íleoileal, invaginação, volvo, estenose secundária à diverticulite crônica, hérnia interna, hérnia de Littré (extensão do saco herniário), bridas inflamatórias ou fitobezoar.[6] As hérnias internas ocorrem devido à persistência de porção fibrótica que conecta o divertículo ao umbigo. Outros tipos de hérnia que eventualmente podem tornar-se complicação do DM são inguinais, femorais e umbilicais devido ao encarceramento de alça intestinal.[2]

A hemorragia é a complicação mais comum em crianças abaixo de 2 anos e ocorre no reto. É originada devido a inflamação da mucosa gástrica ectópica, causada pela evolução da doença para úlcera hemorrágica intestinal. A inflamação pode ocorrer devido ao DM ou à perfuração das paredes dos divertículos, causando peritonite.[3] Por essa razão, os sintomas mais comuns nos sintomáticos são vômito, dor e distensão abdominal, febre e sangue nas fezes.[1,3] Outras complicações mais raras são a fistulização diverticular na bexiga e o desenvolvimento de tumores.[4]

O quadro clínico das complicações necessita de exames para investigação, uma vez que é diagnóstico diferencial de abdome agudo inflamatório ou obstrutivo, como a apendicite aguda.[3,6] Ainda, quando sintomática, a doença pode manifestar-se com diferentes intensidades, variando de quadros quase indolores e benignos e até situações potencialmente fatais, que frequentemente necessitam de atendimento de emergência.[2] Por essa razão, a identificação do divertículo costuma ser incidental durante laparotomias e laparoscopias (0,14-4,5 %) ou necropsias (0,3-4%).[6] Estudos retrospectivos indicam que essa condição é mais frequentemente observada no abdome direito, representando 67% dos casos, com a maioria localizada na altura do umbigo (37,5%), seguidos pelos quadrante superior e inferior

direito (17-12,5%).[2]

Apesar dos avanços em imagem e tecnologia, o diagnóstico clínico do DM sintomático ou complicado ainda é desafiador, muitas vezes sendo confirmado somente durante procedimento cirúrgicos laparotômicos ou laparoscópicos exploradores.[6]

O diagnóstico geralmente é baseado na associação da suspeita clínica com exames de imagem. No entanto, esses exames podem não apresentar sensibilidade e especificidade adequadas, tornando necessária abordagem cirúrgica para confirmação.[4]

Diversos métodos de exames complementares são citados na literatura, como radiografia de abdome, exame contrastado do intestino delgado, tomografia computadorizada, ultrassonografia, arteriografia, cintilografia com tecnécio 99 pertecnetato e cápsula endoscópica. Contudo, a maioria desses exames tende a revelar apenas alterações resultantes das complicações e possuem sensibilidade e especificidade limitadas.[3,6]

A observação direta do divertículo é essencial para diagnóstico preciso. Pode ser realizada por meio de operações ou através de endoscopia do intestino delgado, como por exemplo a endoscopia com balão duplo, que permite que o endoscópio avance mais profundamente no íleo até a identificação do divertículo.[3]

O seu reconhecimento precoce quando complicado é crucial, pois atraso na abordagem cirúrgica, especialmente após 36 h em casos de estrangulamento, pode acarretar morbidade significativa e taxas de mortalidade que chegam a 25%.[1] O tratamento definitivo sintomático é a ressecção cirúrgica, que pode ser realizada por laparotomia — ainda a via de acesso mais comum — ou por laparoscopia. Esses procedimentos possibilitam a ressecção do divertículo utilizando de 1-3 trocárteres, seja por ressecção intraperitoneal ou exteriorização do segmento intestinal contendo o divertículo.[3]

A escolha do procedimento cirúrgico, como diverticulectomia, ressecção em cunha ou ressecção segmentar, depende da relação altura-diâmetro do divertículo (considerado longo quando essa relação é maior que 2) e do tipo de complicação apresentada.[1] Diverticulectomia é indicada para divertículos incidentais, longos ou em casos de diverticulite na ponta do divertículo, enquanto a ressecção segmentar é recomendada quando a base do divertículo está inflamada, em divertículos curtos ou em situações de melena, isquemia intestinal ou perfuração.[5] A extensão da ressecção deve ser guiada pelo tipo de complicação e pelos achados intraoperatórios, como sangramento, presença de tecido ectópico, necrose, perfuração, abscesso peridiverticular ou suspeita de neoplasia.[6]

Como mensagem final, o DM pode apresentar complicações não apenas inflamatórias, mas também obstrutivas, resultando em oclusão parcial ou total do íleo. Esse quadro clínico dificulta o diagnóstico, devido ao amplo espectro de doenças que devem ser consideradas nessas circunstâncias e à idade atípica para o desenvolvimento desta anomalia. Portanto, os cirurgiões que atendem pacientes com dor abdominal aguda devem estar atentos a essa possibilidade, uma vez que pode ser urgência médica.

Contribuições dos autores

Ana Júlia Ribas Sigwalt: Análise Formal, Pesquisa, Redação (rascunho original)
Cecília Schneider: Análise Formal, Metodologia
Gabriella Micheten Dias: Análise Formal, Metodologia
Isabelle Tomelin Rothenburg: Redação (revisão e edição)
Marjorie Secatto Batista: Conceitualização
Marcos Fabiano Sigwalt: Conceitualização

REFERÊNCIAS

1. Almas T, Alsubai AK, Ahmed D, Ullah M, Murad MF, Abdulkarim K, et al. Meckel's diverticulum causing acute intestinal obstruction: A case report and comprehensive review of the literature. Ann Med Surg (Lond). 2022;78:103734. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103734
2. Parra-Fariñas C, Quiroga-Gomez S, Castro-Boix S, Vallribera-Valls F, Castellà-Fierro E. Computed tomography of complicated Meckel's diverticulum in adults. Radiologia (Engl Ed). 2019;61(4):297-305. https://doi.org/10.1016/j.rx.2018.10.010
3. Hansen CC, Søreide K. Systematic review of epidemiology, presentation, and management of Meckel's diverticulum in the 21 st century. Medicine (Baltimore). 2018;97(35):e12154. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012154
4. Schaedlich DS, Borges PCM, Lacombe A, Moron RA. Intestinal intussusception of Meckel's diverticulum, a case report and literature review of the last five years. Einstein (Sao Paulo). 2023;21:eRC0173. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2023RC0173
5. Skarpas A, Siaperas P, Zoikas A, Griva E, Kyriazis I, Velimezis G, et al. Meckel's Diverticulitis. A rare cause of small bowel obstruction. J Surg Case Rep. 2020;2020(9):rjaa339. https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa339
6. Vieira RRBT, Batista ABE, Silva JJS, Alves BB, Paula JF, Batista CAM. Obstrução intestinal causada por Diverticulite de Meckel: relato de caso. Rev Saúde. 2019;10(1):38-43.

BioSCIENCE Relato de Caso
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00017

Glossopharyngeal nerve schwannoma in an adolescent

Schwannoma de nervo glossofaríngeo em adolescente

José Fernando Polanski[1,2], Louise Ferreira Iunklaus[1], Arthur Ricardo Carminatti Ortinã[1], Erika Yumi Nakagawa[2], Carolina Rodrigues Laranjeira Vilar[2], Felipe Lopes de Moraes Pironatto[1], Marja Cristiane Reksidler[3]

PALAVRAS-CHAVE: Neurilemoma, Espaço Parafaríngeo, IX Nervo Craniano, IX Nervo Craniano
KEYWORDS: Neurilemmoma, Glossopharyngeal Nerve, Parapharyngeal Space, Parapharyngeal Space

INTRODUÇÃO

O schwannoma é neoplasia benigna que se origina na bainha de mielina dos nervos periféricos, espinhais e pares cranianos nas células de Schwann. Aqueles de nervos cranianos podem ser vistos ao longo do trajeto dos nervos na região intracraniana ou na localização da cabeça e pescoço. Os nervos olfativo e óptico são os únicos pares cranianos que não são afetados, pois carecem dessas células. A origem mais comum é o oitavo par craniano, o vestibulococlear. Apresenta etiologia desconhecida, e raramente ocorre em região buco-maxilo-facial (aproximadamente 1% dos casos), necessitando de tratamento cirúrgico da lesão. Nessa região, os sítios mais comuns são língua e assoalho bucal, seguidos da mucosa oral, lábios, gengiva, palato e mandíbula. São tumores solitários, de crescimento lento, de superfície lisa, encapsulados, geralmente assintomáticos. Em casos mais avançados pode ocorrer parestesia e dor devido à compressão de nervos e estruturas adjacentes.[1,2]

Exames de imagem como a tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética e ultrassonografia são úteis no diagnóstico para estimar as margens do tumor, componentes estruturais, e determinar se há infiltração nas estruturas circundantes. Na tomografia, observa-se massa bem delimitada capaz de captar contraste. Na ressonância magnética apresentam-se como lesões hipointensas ou isointensas em T1. Em T2, são geralmente homogêneos em intensidade de sinal moderada, embora possam ser observados cistos ou alterações degenerativas em seu interior com intensidade mais elevada em comparação com outros compartimentos e apresentam realce variável com a administração de contraste. O exame histopatológico possibilita a identificação de possíveis características compatíveis com schwannoma. O tratamento dessa neoplasia consiste em excisão cirúrgica com margem de segurança para garantir redução dos índices de recidiva e favorecer bom prognóstico.

O objetivo desse relato foi descrever o caso de paciente jovem com schwannoma de nervo glossofaríngeo em cavidade oral submetida a tratamento cirúrgico.

RELATO DO CASO

Este relato foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil – sob o parecer número 6.224.417.

Jovem mulher de 16 anos, branca, deu entrada em hospital terciário após encaminhamento de Unidade de Pronto Atendimento com história de massa em cavidade oral com 2 meses de evolução, associada à disfagia e disfonia. Negava dispneia, febre ou perda de peso recente. Na avaliação inicial, apresentava protuberância em região posterior de orofaringe à esquerda com textura lisa e fibroelástica à palpação. Foi realizada biópsia incisional da lesão expansiva sob anestesia geral, retirando-se fragmentos de aspecto esbranquiçado que foram enviados para análise anatomopatológica por imunohistoquímica que evidenciou neoplasia mesenquimal de baixo grau com fenótipo neural. Ressonância magnética de crânio e pescoço foi solicitada para avaliação de extensão da lesão e planejamento terapêutico, a qual demonstrou formação expansiva bem delimitada no espaço parafaríngeo à esquerda, deslocando posterolateralmente as artérias carótidas

[1] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[3] Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: jfpolanski@gmail.com | Editor Associado: Fernando Issamu Tabushi

Como citar:
Polanski JF, Iunklaus LF, Ortinã ARC, Nakagawa EY, Vilar CRL, Pironatto FLM, Reksidler MC. Glossopharyngeal nerve schwannoma in an adolescent. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00017

CC BY

interna e externa, e a veia jugular, com características radiológicas compatível com neoplasia primária de baixa agressividade de provável origem neural. Também foi realizada TC do pescoço com contraste que visualizou formação expansiva com realce heterogêneo centrada no espaço parafaríngeo com 5,8 x 3,0 x 4,2 cm nos maiores diâmetros - longitudinal, anteroposterior e transversal - respectivamente.

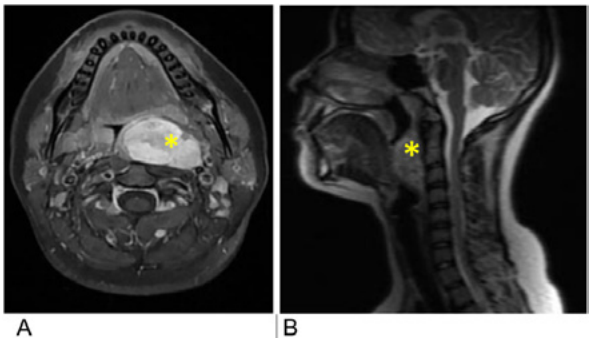


FIGURA 1 — Imagem pré-operatória de ressonância magnética em T1: A) corte axial mostrando a lesão (*); B) corte sagital mostrando a lesão (*)

Foi optado por ressecção cirúrgica realizando-se osteotomia da mandíbula lateral esquerda, ressecção de tumor parafaríngeo e reconstrução com retalho microcirúrgico. Paciente apresentou boa recuperação após procedimento, permanecendo com queixa de dor aguda em região pré-auricular à esquerda após as primeiras mordidas de cada refeição, sintomas compatíveis com a síndrome da primeira mordida, sem outras sequelas no seguimento.

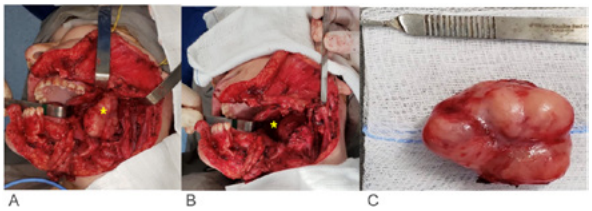


FIGURA 2 — Acesso operatório via mandibulotomia: A) massa bem definida com contornos regulares visualizada na região parafaríngea esquerda (*); B) visualização de região operatória após ressecção da massa (*); C) aspecto da lesão após ressecção

DISCUSSÃO

O schwannoma é tumor benigno, solitário e de crescimento lento, com ocorrência rara na região buco-maxilo-facial, principalmente na cavidade oral como no caso relatado.[1,3] Na boca é mais frequentemente visto durante a segunda e terceira década de vida, sem preferência clara por sexos. Acomete principalmente os tecidos moles, com maior incidência em língua.[3] O tamanho do tumor varia entre milímetros a centímetros, raramente ultrapassando 5 cm.[1] O principal sintoma relatado é o abaulamento indolor, sendo que nos schwannomas de nervo glossofaríngeo a apresentação clínica varia de disfonia, disfagia e disartria à alterações gustativas na região posterior da língua.[2,3] O diagnóstico pré-operatório do schwannoma é difícil, com o diagnóstico diferencial incluindo diversas causas benignas e malignos considerando a ausência de sintomas específicos na fase inicial da doença.[2] As imagens de (TC) revelam massas homogêneas bem circunscritas que realçam com o contraste. Contudo, a TC não é muito útil no diagnóstico devido à limitação para diferenciação dos tecidos moles particularmente em lesões pequenas.[1,2] A ressonância magnética é a modalidade de imagem de escolha devido ao maior contraste de tecidos e resolução espacial.[1] As características histopatológicas são utilizadas para confirmação diagnóstica. A identificação do nervo de origem pode ser complicada, uma vez que pode ser difícil distinguir entre tumores dos nervos lingual, hipoglosso e glossofaríngeo.[2]

A síndrome da primeira mordida deve ser suspeitada quando o paciente descreve dor em topografia de parótida que ocorre com a primeira mordida de cada refeição e melhora com as mordidas subsequentes. A fisiopatologia tem sido atribuída à inervação simpática e parassimpática desequilibrada da glândula parótida, sendo tipicamente relacionada às operações da região parotídea ou parafaríngea.[4]

A excisão cirúrgica do schwannoma benigno com margem de segurança é o tratamento de escolha e favorece bom prognóstico para o paciente, bem como menor chance de recidivas e de transformação maligna da lesão. A radioterapia não é indicada. O diagnóstico precoce e atuação de equipes multidisciplinares são essenciais para o desfecho positivo do quadro.

Contribuição dos autores:
Conceituação: José Fernando Polanski
Análise formal: Carolina Rodrigues Laranjeira Vilar
Investigação: Marja Cristiane Reksidler, Erika Yumi Nakagawa
Metodologia: Arthur Ricardo Carminatti Ortiná
Supervisão: José Fernando Polanski
Redação: Louise Ferreira Iunklaus, Felipe Lopes de Moraes Pironatto
Redação (revisão e edição): José Fernando Polanski

REFERÊNCIAS

1. Shibata A, Kimura M, Ohto H, Yamada H, Umemura M. Schwannoma of the anterior maxillary vestibular submucosa: A case report. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2017;29(1):45–8. https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2016.07.001
2. Geethapriya S, Govindaraj J, Raghavan B, Ramakrishnan B, Arafath R, Vishwanathan S, et al. Cranial nerve schwannoma – A pictorial essay. Indian J Radiol Imaging. 2020;30(2):116–25. https://doi.org/10.4103/ijri.ijri_17_20
3. Tsushima F, Sawai T, Kayamori K, Okada N, Omura K. Schwannoma in the floor of the mouth: A case report and clinicopathological studies of 10 cases in the oral region. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2012;24(3):175–9. https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2011.12.003
4. Steel SJ, Robertson CE. First Bite Syndrome: What neurologists need to know. Curr Pain Headache Rep. 2021;25(5):31. https://doi.org/10.1007/s11916-021-00950-7

BioSCIENCE Relato de Caso
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00018

Tratamento cirúrgico da síndrome de Gradenigo

Surgical treatment of Gradenigo's syndrome

José Fernando Polanski[1,2], Erika Yumi Nakagawa[1], Louise Ferreira Iunklaus[1], Arthur Ricardo Carminatti Ortinã[1], Carolina Rodrigues Laranjeira Vilar[1], Enzo Zanelato[2], Eduardo de Barros Sarolli[1,3]

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Gradenigo. Paralisia do nervo abducente. Otite média aguda. Apicite petrosa. Petrosite.
KEYWORDS: Gradenigo's syndrome. Abducens nerve palsy. Media acute otitis. Petrous apicitis. Petrositis.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Gradenigo (SG) foi inicialmente descrita por Guiseppe Gradenigo em 1907, e é caracterizada pela tríade: otite média complicada com otorreia, dor facial na região do nervo trigêmeo e paralisia do nervo abducente.[1] Essa afecção pode ser explicada pela disseminação, por contiguidade, da infecção da orelha média até o ápice da parte petrosa do osso temporal através das células ósseas aeradas. Em áreas próximas do ápice petroso ficam localizadas passagens dos nervos abducente e trigêmeo, podendo levar a paralisia e dor na área da inervação destes.[2]

O diagnóstico inclui anamnese detalhada, exame físico completo e avaliação neurológica. Exames de imagens como tomografia computadorizada e ressonância magnética são fundamentais para o diagnóstico diferencial bem como para auxílio na decisão terapêutica e planejamento cirúrgico.

O tratamento ainda é controverso. A maioria dos autores é a favor da intervenção cirúrgica precoce, enquanto novos relatos vêm descrevendo resultados satisfatórios apenas com o tratamento conservador.

Com o advento de potentes antibióticos, as complicações das infecções de ouvido tornaram-se cada vez mais raras, e a incidência da SG vem diminuindo. Atualmente é considerada doença rara, mas potencialmente fatal.

O objetivo desse artigo é relatar um caso clínico de SG como complicação de otite média aguda.

RELATO DO CASO

Este relato foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba, PR, Brasil – sob o parecer número 6.553.230.

Jovem menino de 13 anos apresentava quadro clínico inicial de cefaleia frontal de forte intensidade há cerca de 1 mês, evoluindo 2 semanas depois com piora da cefaleia associada à otalgia direita, febre alta e diplopia. Procurou pronto atendimento médico e foi encaminhado à serviço terciário. Ao exame físico, estava em regular estado geral, febril e apresentando paralisia do 6º par craniano à direita. Demais aspectos da mobilidade ocular extrínseca preservada. A otoscopia esquerda estava dentro da normalidade e, à direita, demonstrava membrana timpânica íntegra, porém abaulada e hiperemiada. Não apresentava sinais flogísticos em mastoides e nem sinais de paralisia facial periférica. Em tomografia computadorizada de ouvidos e mastoides e crânio, foi evidenciando sinais de otomastoideopatia aguda à direita, complicada por coleção envolvendo o ápice petroso e promovendo osteólise regional. Associava-se ainda realce assimétrico envolvendo o cavum de Meckel, canal de Dorello e seio cavernoso à direita, de provável natureza reacional. Baseado nos achados clínicos e radiológicos confirmou-se o diagnóstico de síndrome de Gradenigo (Figuras 1 e 2).

Durante a internação foi iniciado ceftriaxona e metronidazol. Paciente desenvolveu intolerância ao metronidazol, realizado a troca por clindamicina. No 3º dia, sem melhora do quadro com as medidas clínicas, ele foi submetido à mastoidectomia e timpanotomia com colocação de tubo de ventilação à direita, procedimento realizado sem intercorrências.

Já no primeiro dia pós-operatório, ele referiu melhora da cefaleia, permanecendo ainda com diplopia e paralisia do nervo abducente. Após 14 dias de internação, recebeu alta hospitalar com melhora completa dos sintomas. Houve involução total da paralisia do 6º par craniano à direita.

[1] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[3] Centro Universitário FAG, Cascavel, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: jfpolanski@gmail.com | Editor Associado: Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho

Como citar:
Polanski JF, Nakagawa EY, Iunklaus LF, Ortinã ARC, Vilar CRL, Zanelato E, Sarolli EB. Tratamento cirúrgico da síndrome de Gradenigo. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00018

CC BY

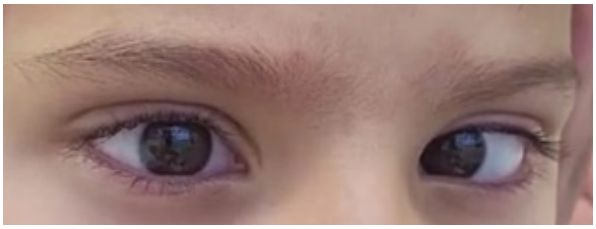


FIGURA 1 — Imagem da paralisia do nervo abducente à direita.

FIGURA 2 — Tomografia computadorizada em corte axial demonstrando o acometimento do osso temporal direito, incluindo a região do ápice petroso (*).

DISCUSSÃO

O paciente apresentava sinais e sintomas clássicos da SG. Porém, estudos demonstram que apenas 13-42% dos pacientes com apicite petrosa apresentam a tríade completa.[1,2]

A maioria dos casos decorrem de otite média aguda e pode ser explicada pela anatomia da porção petrosa do osso temporal. A disseminação da infecção da orelha média para o ápice petroso ocorre através das células aeradas, as quais são encontradas em 80% das pessoas na mastoide e em apenas 30% no ápice da parte petrosa.[3] O ápice encontra-se separado apenas pela dura mater do gânglio do nervo trigêmeo e do canal de Dorello, por onde passa o nervo abducente, ficando mais vulneráveis à inflamação extradural na apicite petrosa. A dor retro-orbitária/facial é resultado do envolvimento do nervo trigêmeo e a diplopia ocorre pelo envolvimento do nervo abducente, que inerva o músculo reto lateral. O comprometimento dos nervos cranianos pode demorar para surgir, ocorrendo de 1 semana até 3 meses do início do quadro de otite.[4]

Exames de imagens são fundamentais para o diagnóstico de lesão do ápice petroso, diagnósticos diferenciais, decisão terapêutica, planejamento cirúrgico assim como confirmação ou exclusão de complicações intracranianas. A tomografia computadorizada pode mostrar erosões ósseas e velamento das células aeradas. A ressonância magnética é útil para avaliar lesões de tecidos moles, e pode fornecer mais detalhes, incluindo a causa da lesão, envolvimento do nervo e meninge, possível osteomielite subjacente e lesões neoplásicas.[5]

Dentre as possíveis complicações intracranianas encontram-se meningite, abscesso intracraniano ou trombose dos seios cavernosos. Além disso, pode acometer outros pares cranianos como facial, troclear, vestibulococlear, vago, oculomotor, glossofaríngeo ou acessório. Complicações oftalmológicas como papiledema, proptose e disseminação pelo plexo simpático ao redor da artéria carótida levando a síndrome de Horner também foram descritas.[4]

A literatura não é consensual quanto ao tratamento da SG. Por ser potencialmente fatal, a maioria dos autores recomenda a intervenção cirúrgica precoce com timpanotomia com tubo de ventilação associado ou não à drenagem cirúrgica da mastoide. No entanto, alguns estudos recentes demonstram sucesso no tratamento conservador com uso de antibióticos de amplo espectro, reservando o tratamento cirúrgico para quadros refratários a terapia conservadora ou que tenha sinais de processo crônico.[1]

Dessa forma, acredita-se que os casos devem ser avaliados individualmente, levando em consideração a evolução clínica e os riscos cirúrgicos associados. Neste caso, optou-se pela combinação da intervenção cirúrgica e antibioticoterapia, com melhora importante de todos os sinais e sintomas.

Contribuição dos autores
José Fernando Polanski – Conceituação, Redação (esboço original)
Erika Yumi Nakagawa – Investigação, Metodologia
Louise Ferreira Iunklaus – Metodologia, Investigação
Arthur Ricardo Carminatti Ortinã – Investigação, Redação (esboço original)
Carolina Rodrigues Laranjeira Vilar – Conceituação, Metodologia
Enzo Zanelato – Investigação, Conceituação
Eduardo de Barros Sarolli – Supervisão, Redação (esboço original)

REFERÊNCIAS

1. Gore MR. Gradenigo's Syndrome: a review. Ann Med Health Sci Res. 2018;8:220-4.
2. Gadre AK, Chole RA. The changing face of petrous apicitis-a 40-year experience. Laryngoscope. 2018;128(1):195-201. https://doi.org/10.1002/lary.26571
3. Gillanders D. Gradenigo's Syndrome Revisited. J Otolaryngol 1983;12(3):169-74.
4. Graaf J, Cats H, de Jager A. Gradenigo's syndrome: a rare complication of otitis media. Clin Neurol Neurosurg 1988;90(3):237-9. https://doi.org/10.1016/0303-8467(88)90028-5
5. Murakami T, Tsubaki J, Tahara Y, Nagashima T. Gradenigo's syndrome: CT and MRI findings. Pediatr Radiol 1996;26(9):684-5. https://doi.org/10.1007/bf01356837

BioSCIENCE Relato de Caso
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00019

Siringoma condroide em meato acústico externo

Chondroid syringoma in the external auditory canal

José Fernando Polanski[1,2], Carolina Rodrigues Laranjeira Vilar[2], Louise Ferreira Iunklaus[2], Arthur Ricardo Carminatti Ortinã[2], Erika Yumi Nakagawa[2], Ana Carolina Machado Maciel[1], Gabriel Felipe Moreira de Souza[2]

PALAVRAS-CHAVE: Meato acústico externo. Perda auditiva condutiva. Siringoma condroide
KEYWORDS: Ear canal. Conductive hearing loss. Chondroid syringoma.

Lesão (*) na entrada do meato acústico externo direito

INTRODUÇÃO

Siringoma condroide, também denominado tumor misto de pele, é neoplasia benigna rara originada de glândulas sudoríparas écrinas ou apócrinas. Clinicamente, caracteriza-se por lesão nodular única, bem delimitada, de crescimento lento, geralmente indolor e assintomática. A região de cabeça e pescoço é a mais frequentemente acometida, especialmente couro cabeludo, face e nariz. Seu tamanho varia de 0,5 a 3 cm com a incidência aproximada de 1% dos tumores cutâneos.[1,2] O diagnóstico é desafiador devido à inespecificidade clínica, sendo fundamental confirmação histopatológica, frequentemente associada a estudo imunohistoquímico. O tratamento de escolha é a excisão cirúrgica completa, geralmente com baixa taxa de recorrência.[2]

RELATO DO CASO

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil – sob o no. 6.553.235.

Mulher de 69 anos foi encaminhada ao serviço de otorrinolaringologia com queixa de hipoacusia, otalgia e sensação de corpo estranho no meato acústico externo direito, com início há cerca de 6 meses. À otoscopia, observou-se massa perolácea com vasos em região posteroinferior do meato acústico externo direito, obstruindo aproximadamente 90% da circunferência, resultando em perda auditiva condutiva ipsilateral. Tomografia computadorizada contrastada de ouvido e mastoide evidenciou formação arredondada, com contornos lobulados e aspecto polipoide, apresentando realce difuso, porém heterogêneo, pelo meio de contraste. A lesão tinha origem na porção posterior do conduto auditivo externo direito, medindo 2,2 x 2,0 x 2,0 cm, sem sinais de erosão das estruturas ósseas adjacentes. Ela foi submetida à excisão cirúrgica da lesão sob anestesia geral, com retirada completa e confecção de retalho para melhor resultado estético. O exame anatomopatológico, associado à imunohistoquímica, confirmou o diagnóstico de siringoma condroide. No seguimento ambulatorial, a paciente permaneceu sem recorrência, apresentando melhora completa dos sintomas.

DISCUSSÃO

Siringoma condroide é tumor raro, descrito por Billroth em 1859 como neoplasia semelhante aos tumores mistos de glândula salivar. Hirsch e Helwig consolidaram o termo em 1961, descrevendo sua origem em glândulas sudoríparas.[1] Relatos nesta topografia são escassos na literatura.[3] Quando presente nessa localização pode ocasionar sintomas otológicos, como hipoacusia e plenitude auricular. O diagnóstico diferencial inclui cistos epidérmicos, pólipos inflamatórios, osteomas, adenomas pleomórficos, schwannomas e carcinoma epidermoide. A investigação complementar com exames de imagem auxilia na definição da extensão da lesão e no planejamento cirúrgico, mas o diagnóstico definitivo só é possível com a análise histopatológica. Histologicamente, siringoma condroide é composto por elementos epiteliais (estruturas ductais e tubulares, com diferenciação écrina/apócrina) e estroma mesenquimal (com áreas condroide, fibrosa, adiposa ou

[1] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: jfpolanski@gmail.com | Editor Associado: Nelson Adami Andreollo

Como citar:
Polanski JF, Vilar CRL, Iunklaus LF, Ortinã ARC, Nakagawa EY, Maciel ACC, de Souza GFM. Siringoma condroide em meato acústico externo. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00019

CC BY

mixoide).[1] A imunohistoquímica ajuda a diferenciá-lo de outras neoplasias de aspecto semelhante, como o adenoma pleomórfico das glândulas salivares. Embora a transformação maligna seja rara, já foram relatados casos agressivos, justificando a necessidade de seguimento clínico em longo prazo.[4] O tratamento de escolha é a excisão cirúrgica completa com margens de segurança, visando reduzir o risco de recidiva. Outras abordagens terapêuticas, como eletrodissecção, dermoabrasão e vaporização com laser de CO2, foram descritas, mas apresentam resultados menos satisfatórios.[2]

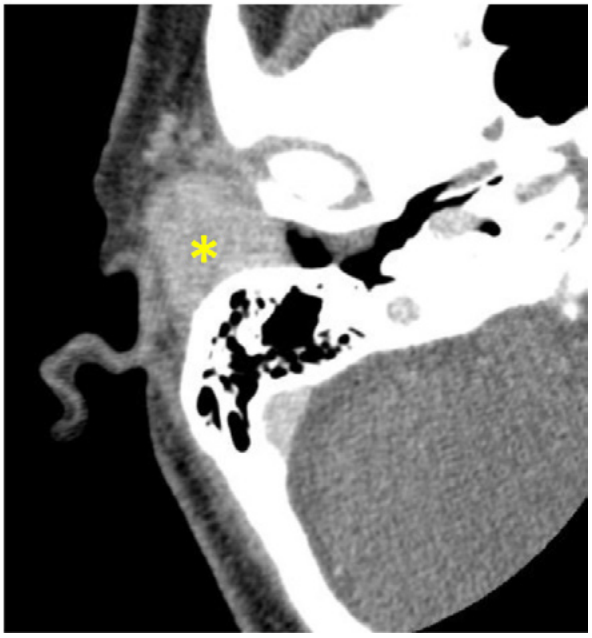


FIGURA 1 — TC axial mostrando lesão (*) na entrada do meato acústico externo

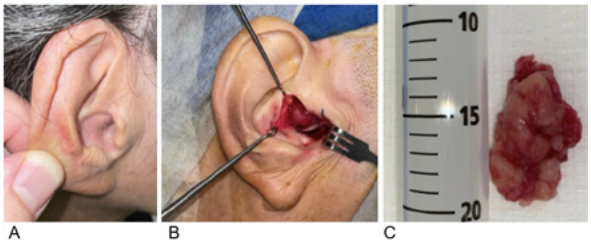


FIGURA 2 — Meato acústico externo direito: A) massa obstruindo 90% da circunferência meato; B) acesso cirúrgico Lempert tipo 3 para remoção do tumor; C) extensão da massa excisada (cm)

Como mensagem final, siringoma condroide é neoplasia benigna rara e de difícil diagnóstico clínico pela inespecificidade dos sintomas. O caso apresentado evidencia a importância da avaliação histopatológica e da abordagem cirúrgica completa e seguimento em longo prazo devido à possibilidade, ainda que remota, de recorrência ou transformação maligna.

Contribuição dos autores
Conceituação: José Fernando Polanski
Análise formal: Louise Ferreira Iunklaus
Investigação: Erika Yumi Nakagawa, Gabriel Felipe Moreira de Souza
Metodologia: Arthur Ricardo Carminatti Ortiná
Supervisão: José Fernando Polanski
Redação: Carolina Rodrigues Laranjeira Vilar, Ana Carolina Machado Maciel
Redação (revisão e edição): José Fernando Polanski

REFERÊNCIAS

1. Yang JJH, Tebcherani AJ, Rossoe EWT. Benign syringoma, chondroid syringoma, and basal cell carcinoma. Surg Cosmet Dermatol. 2015;7(2):180–3.
2. Meckley AL, Stepien A. Chondroid syringoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
3. Shidlingappa S, Kudligi C, Choukimath S, Nayak S, Kodaganur S. Chondroid syringoma of the philtral dimple. J Cutan Aesthet Surg. 2015;8(4):242–4. https://doi.org/10.4103/0974-2077.172207
4. Park SH, Kang SG, Choi HJ. Chondroid syringoma of a cheek. J Craniofac Surg. 2017;28(5):e480–1. https://doi.org/10.1097/scs.0000000000003689

BioSCIENCE Artigo Original
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00020

PSA e Gleason: chaves para compreender o estadiamento do câncer de próstata

PSA and Gleason: keys to understanding prostate cancer staging

João Arthur Motta dos Santos[1], Pedro Henrique Duarte Carvalho[1], Paulo Eduardo Dietrich Jaworski[2], Samya Hamad Mehanna[1]

RESUMO

Introdução: O câncer de próstata é a neoplasia mais comum em homens no Brasil, exceto pele não melanoma. O antígeno prostático específico (PSA), embora útil, pode elevar-se em condições benignas. Assim, a biópsia e o escore de Gleason (EG) são fundamentais para diagnóstico, estratificação de risco e compreensão da relação com fatores como índice de massa corpórea.

Objetivo: Avaliar a correlação entre o PSA e o EG, e comparar o EG obtido pela biópsia e o da peça cirúrgica.

Método: Trata-se de estudo epidemiológico, transversal e retrospectivo realizado a partir da coleta dos dados de prontuários de pacientes diagnosticados com câncer de próstata atendidos em hospital terciário, catalogando dados clínicos, exames laboratoriais e anatomopatológicos. A amostra foi composta por 109 homens.

Resultado: A média de idade foi de 67 anos. EG mais observado foi o 7 (70,64%), sendo 40,36% correspondente à soma 3 + 4 e 30,27% a 4 + 3. Ao cruzar as variáveis de idade com o EG, não houve diferença significativa entre os grupos por faixa etária. Ao comparar o EG da biópsia com o da peça cirúrgica, constatou-se que 13,76% foram subestadiados e 30,27% super. Não houve significância estatística na comparação entre os valores de PSA e o EG da peça cirúrgica.

Conclusão: Foi possível observar discrepâncias entre o resultado do EG da biópsia e da peça cirúrgica, demonstrando dificuldade no estadiamento dos pacientes, o que pode impactar na escolha do tratamento e no prognóstico no câncer de próstata.

PALAVRAS-CHAVE: Antígeno prostático específico. Gradação de tumores. Adenocarcinoma prostático.

Mensagem Central

O câncer de próstata é a neoplasia mais comum em homens no Brasil. O antígeno prostático específico (PSA), embora útil, pode elevar-se também em condições benignas. Assim, a biópsia e o escore de Gleason são fundamentais para diagnóstico, estratificação de risco e compreensão da relação com fatores diversos como índice de massa corpórea

Perspectiva

As discrepâncias existentes entre os resultados do escore de Gleason da biópsia e os da peça cirúrgica demonstram dificuldades no estadiamento dos pacientes, o que pode impactar na escolha do tratamento e no prognóstico no câncer de próstata.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is the most common neoplasm in men in Brazil, except for non-melanoma skin cancer. Prostate-specific antigen (PSA), although useful, can be elevated in benign conditions. Therefore, biopsy and Gleason score (GS) are essential for diagnosis, risk stratification, and understanding the relationship with factors such as body mass index.

Objective: To evaluate the correlation between PSA and GS, and to compare the GS obtained by biopsy with that of the surgical specimen (SC).

Method: This is an epidemiological, cross-sectional, retrospective study carried out by collecting data from the medical records of patients diagnosed with prostate cancer treated at a tertiary hospital, cataloging clinical data, laboratory tests, and anatomopathological findings. The sample consisted of 109 men.

Result: The mean age was 67 years. The most common stage of PSA was 7 (70.64%), with 40.36% corresponding to the sum of 3 + 4 and 30.27% to 4 + 3. When comparing age variables with PSA, there was no significant difference between the groups by age group. When comparing the PSA results from the biopsy with that from the surgical specimen, it was found that 13.76% were understaged and 30.27% were overstaged. There was no statistical significance in the comparison between PSA values and PSA results from the surgical specimen.

Conclusion: Discrepancies were observed between the PSA results from the biopsy and the PSA results from the surgical specimen, demonstrating difficulties in staging patients, which may impact treatment choice and prognosis in prostate cancer.

KEYWORDS: Prostate specific antigen. Neoplasm grading. Prostatic neoplasms.

[1] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: phdcltda@gmail.com | Editor Associado: Rafaela Fernandes Gonçalves

Como citar:
dos Santos JAM, Carvalho PHD, Jaworski PED, Mehanna SH. PSA e Gleason: chaves para compreender o estadiamento do câncer de próstata. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00020

CC BY

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CP) representa importante problema de saúde pública em escala global, com maior incidência nos países desenvolvidos. Caracteriza-se pelo crescimento descontrolado das células prostáticas, afetando significativamente a saúde dos indivíduos acometidos. Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o triênio 2023–2025, são esperados cerca de 72 mil novos casos por ano no Brasil, correspondendo a 10,2% do total de neoplasias diagnosticadas no período. Quando excluído o câncer de pele não melanoma, o CP é a neoplasia maligna mais comum entre os homens brasileiros.[1]

Predominante em indivíduos com idade avançada, o CP é raro em pacientes com menos de 50 anos, com idade média ao diagnóstico de 68 anos.[2] A introdução do antígeno prostático específico (PSA) como biomarcador auxiliou na detecção precoce da doença, contribuindo para a redução de casos avançados e o aumento de diagnósticos de tumores localizados.[2,3] No entanto, ele apresenta limitações importantes, como baixa especificidade e sensibilidade. Níveis elevados podem estar associados à condições benignas, como hiperplasia prostática benigna, prostatite crônica e até mesmo fatores como manipulação prostática e ejaculação recente.[4,5] O valor preditivo positivo do PSA é estimado em apenas 25%, o que resulta em número significativo de biópsias desnecessárias.[6]

O escore de Gleason (EG) é a principal ferramenta histopatológica utilizada para classificação e prognóstico do CP. Esse sistema avalia o grau de diferenciação celular e é representado pela soma de 2 padrões histológicos predominantes, variando de 2 a 10, sendo os escores mais altos indicativos de neoplasias mais agressivas.[7] Com o objetivo de aprimorar sua aplicabilidade clínica, a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) propôs gradação alternativa, visando padronização e melhor estratificação prognóstica.[8,9]

Apesar de amplamente utilizada, a biópsia prostática transretal guiada por ultrassom — padrão ouro para o diagnóstico inicial — apresenta limitações, com taxas de falso-negativos que variam entre 21-28%, além de subestimação histológica em até 17% dos casos.[10] Estudos demonstram discrepância significativa entre o EG obtido na biópsia e o determinado na peça cirúrgica após prostatectomia radical, com taxas de subestimação de até 74,6% e superestimação em cerca de 11% dos casos.[11-13]

Diante dessas limitações diagnósticas, torna-se relevante investigar a acurácia do estadiamento histopatológico do CP por meio da comparação entre os escores de Gleason obtidos por biópsia e pela cirurgia, bem como explorar a correlação entre níveis de PSA e agressividade tumoral. Tais análises podem contribuir para estadiamento mais preciso, auxiliando na definição do prognóstico e na escolha terapêutica mais adequada.

MÉTODO

Este estudo teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil – CAAE:71607223.9.0000.0103

Trata-se de estudo retrospectivo, transversal, observacional e quantitativo. A população restringiu-se aos pacientes classificados pelo Código Internacional de Doenças (CID-10) como Neoplasia maligna de próstata (C61) entre 1o de novembro de 2019 e 17 de abril de 2023 que adentraram ao Serviço de Urologia e Hospital Evangélico Mackenzie do Paraná, totalizando número inicial de 269 (n=269). Além disso, houve a coleta de dados demográficos de idade considerando o número de anos completos no momento da operação, níveis de PSA pré e pós-operatórios e EG pré e pós-operatórios.

Destes, foram excluídos os que já tivessem sido submetidos à radioterapia prévia, à terapia hormonal, à qualquer manipulação prévia da próstata, e tivessem outros tumores do trato genitourinário masculino. A estratificação de risco foi feita de acordo com os critérios da Associação Europeia de Urologia utilizando os valores de PSA e ISUP, porém, por motivos de ausência de dados detalhados, o exame digital da próstata não foi utilizado como critério. Além disso, foram excluídos pacientes com prontuários incompletos e duplicados, resultando no final 109 pacientes (n=109).

Análise estatística

Os dados coletados foram compilados na plataforma Excel. Para a análise estatística foi utilizados teste de Qui-quadrado, de "Kruskal-Wallis" e de correlação de Pearson, sendo que valores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADO

Após seleção pelos critérios de elegibilidade, foram incluídos para análise 109 prontuários de pacientes durante o período estipulado. A média e a mediana das idades foram de 67 anos, com 95,41% entre 50-79 anos. O desvio padrão foi de [7,14].

EG mais observado foi *7*, totalizando 70,64%. Na distribuição por grupo prognóstico ISUP, observou-se maior frequência de ISUP 2 (40,36%) em comparação ao ISUP 3 (30,27%). Ao comparar o EG da biópsia com o EG da peça cirúrgica, o ISUP biópsia com o ISUP peça, e a estratificação de risco por meio do teste qui-quadrado, constatou-se diferença estatisticamente significativa entre os valores obtidos na biópsia e na peça cirúrgica ($p<0,01$). Ao analisar esses dados, verificou-se que, dos 109 pacientes, 13,76% foram superclassificados e 30,27% subclassificados (Tabela 1).

TABELA 1 — Taxa de concordância global e por subgrupos

	Total	6	7	8	9	10
n pacientes	109	26	60	13	8	2
Superclassificação	15(13,7%)	0	3(5%)	6(46,2%)	4(50%)	2(100%)
Classificação concordante	61 (56%)	5 (19,2%)	80,00%	4(30,7%)	4(50%)	0
Subclassificação	33(30,3%)	21(80,8%)	9(15%)	3(23,1%)	0	0

Foi realizada a correlação entre o EG da biópsia e o da peça cirúrgica, identificando-se correlação moderada e estatisticamente significativa ($R=0,43$; $p<0,01$). Ao

CC BY

analisar comparativamente a idade com EG, e com o ISUP, não se verificou diferença significativa entre os grupos e sim tendência à significância estatística ao se comparar a idade com a estratificação de risco (Tabela 2).

TABELA 2 — Comparação da idade (eixo y) com a estratificação de risco do paciente (eixo x, n=109, p=0,077191)

	Baixo	Médio	Alto	Total
40-49	0	2	0	2
50-59	2	10	4	16
60-69	2	33	15	50
70-79	0	20	18	38
80+	1	1	1	3
Total geral	5	66	38	109

Ao fazer análise específica por grupos etários, comparando o EG da biópsia com o EG da peça cirúrgica, o ISUP biópsia com o ISUP peça, e a estratificação de risco (ER) antes da operação com o pós-cirúrgico, apenas o grupo de 70-79 anos apresentou diferença estatisticamente significativa nas comparações entre os achados pré e pós-operatórios (p<0,05, Tabela 3). Foram excluídos os dados dos pacientes abaixo de 40 anos nessa comparação devido à baixa representação amostral.

TABELA 3 — Discordância dos achados da biópsia e ER pré-cirúrgico com os achados da PC e o ER pós por faixa etária

	EG biópsia x EG PC	ISUP biópsia x ISUP PC	ER pré x ER pós
50-59	0,8732	0,9469	0,49874
60-69	0,0692	0,1444	0,00388
70-79	0,0111	0,0097	0,00349
80+	1	1	1

EG = Escore de Gleason; PC=pós-cirúrgico; ER=Estratificação de risco; ISUP=International Society of Urological Pathology

Vale ressaltar que se optou pela utilização dos valores de PSA pré-operatório, por refletirem melhor o estado da doença no momento da operação, havendo a necessidade de eliminar valores outliers, resultando em n=104 para a análise estatística. Utilizando o teste de Kruskal-Wallis, obtevem-se p=0,46856, indicando que não existe significância estatística na comparação entre grupos. Também foi realizada a comparação do valor do PSA pré-operatório com o ISUP bem como com a estratificação de risco da peça cirúrgica, resultando p=0,36345 e p=0,23414 respectivamente, sem significância estatística.

Ao relacionar os valores do PSA como sugerem os guidelines da European Association of Urology com o EG, o ISUP e a estratificação de risco, não foi verificada diferença significativa entre os grupos.

DISCUSSÃO

Gleason, idade e estratificação de risco

A alta incidência do CP no Brasil exige atenção especial da saúde pública.[1] É crucial entender a fundo o perfil epidemiológico dos homens afetados, abrangendo a histopatologia, e a estratificação de risco. Com esse conhecimento, as autoridades podem promover o diagnóstico precoce, desenvolver estratégias eficazes de tratamento direcionadas aos grupos específicos, e aumentar a sobrevida dos pacientes.

Dessa forma, a comparação dos dados coletados e analisados com a literatura nacional e internacional possibilita a identificação de características relevantes. No que concerne à epidemiologia, 83,49% dos pacientes tinham idade igual ou superior a 60 anos, e não houve nenhum com idade menor do que 40, o que está de acordo com a literatura internacional, que refere aumento expressivo do risco com a idade.[14-16]

Na amostra, observou-se que 7,33% pacientes com EG 6, 70,64% com EG 7 e 21% com a soma de EG 8 e 9, o que conflita com os dados disponíveis na literatura internacional, que indicam distribuição mais equilibrada, sendo em torno de 41% EG 6, 36% EG 7 e 15,2% EG 8-10.[17] Isso pode ser explicado pela exclusão dos dados dos pacientes que não foram submetidos à PR, levando ao aumento do EG médio.

Nos dados coletados neste trabalho não identificou-se correlação significativa entre idades mais avançadas com EG e ISUP, mas sim tendência à significância na correlação entre idade e estratificação de risco mais altos, o que vai de encontro com a literatura internacional, que indica essa relação.[18-20] Esse resultado indica a necessidade de mais estudos, com amostras maiores, para que os dados apresentados sejam mais fidedignos para a população brasileira.

Super e subclassificação de Gleason

Na amostra analisada, observou-se número expressivo de subclassificações (13,76%) e superclassificações (30,27%), com diferença significativa pela análise estatística. Na literatura, também estão sendo observadas taxas de discordância entre o EG da biópsia com o da peça cirúrgica de até 51%, e isso leva a questionamentos sobre a acurácia do tratamento escolhido e a necessidade de maior avaliação dos pacientes, reforçando que os tratamentos para o CP não devem ser baseados exclusivamente no EG.[21-23]

King em 2000[24] sugeriu que, dadas as implicações clínicas do EG, o estadiamento do CP confinado ao órgão deve incluir a probabilidade de atualização histológica quando os EG são usados nas seguintes configurações: estratificação de pacientes para ensaios clínicos; comparação de resultados para terapias específicas com base na classificação de biópsia; o uso de tabelas ou fórmulas para prever riscos de atualização; e para a recomendação de terapia radical.

Vale-se ressaltar que na faixa etária de 70-79 ocorreram discordâncias significativas entre os dados pré e pós-cirúrgicos. A população alvo do CP é população mais velha, e tem por característica heterogeneidade tumoral. Isso faz com que haja discordância aumentada entre biópsia e PC, principalmente nas idades mais altas.[25] Além disso, upgrading do CP também tem maior chance de ocorrer em pacientes mais velhos,26 o que pode ser devido aos médicos terem a tendência de oferecer tratamentos menos agressivos para pacientes idosos.[27]

Como o volume tumoral dos pacientes mais velhos é maior, e como a biópsia tem como alvo pequenas amostras, o resultado pode não reproduzir a realidade. O verdadeiro estadiamento se estabelece apenas com a PC, que terá o volume total do tumor para a análise.

PSA e grau histológico

Os dados encontrados não demonstraram correlação significativa entre valores de PSA mais altos com EG mais altos, e também não houve significância estatística ao comparar a EG com a estratificação de risco do PSA, segundo a EAU, discordando com os dados da literatura internacional.[19] Mas não é possível afirmar isso neste estudo, sendo necessárias mais pesquisas para estabelecer amostra maior da população brasileira.

Na literatura há estudos que enfatizam que os extremos de PSA fogem de linearidade em relação ao grau da neoplasia; níveis abaixo de 3.5 ng/ml tendem a tumor em estágio mais avançado em relação aos com PSA entre 3,5 e 10 ng/ml.[28] Já em PSA acima de 70 ng/ml, o prognóstico piora, porém acaba entrando em platô.[29] Tais fatos podem afetar tentativa de correlação direta mesmo com a retirada dos valores outliers.

A análise revelou limitações importantes, como a ausência ou incompletude de dados sobre o escore de Gleason da peça cirúrgica em parte da amostra, o que impactou a consistência estatística dos resultados. Apesar disso, o estudo foi conduzido com rigor metodológico e oferece contribuições relevantes sobre o CP na população atendida por hospital universitário, servindo de base para futuras investigações mais abrangentes.

CONCLUSÃO

O estudo identificou a importância do rastreamento em grupos de maior risco. A significativa taxa de super e subestimação do EG nas biópsias indica que esse parâmetro não deve ser usado isoladamente para decisões terapêuticas. A ausência de correlação entre PSA elevado e alto EG reforça as limitações do PSA como preditor de agressividade. Assim, destaca-se a necessidade de abordagem multiparamétrica para o estadiamento e manejo adequado do câncer de próstata.

Contribuição dos autores

João Arthur Motta dos Santos – Conceituação, Análise formal
Pedro Henrique Duarte Carvalho – Metodologia, Investigação
Paulo Eduardo Dietrich Jaworski – Supervisão, Redação (revisão e edição)
Samya Hamad Mehanna - Administração do projeto

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
2. Sarris AB, Candido FJLF, Pucci Filho CR, Staichak RL, Torrani ACK, Sobrero BS. Câncer de próstata: uma breve revisão atualizada. Visão Acad. 2018;19(1):137-151 https://doi.org/10.5380/acd.v19i1.57304
3. Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, Lista G, Kinzikeeva E, Fossati N, et al. Clinical use of [-2] proPSA (p2PSA) and its derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the detection of prostate cancer: a review of the literature. Korean J Urol. 2014;55(7):436–45. https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.7.436
4. Simardi LH, Tobias-Machado M, Kappaz GT, Goldenstein PT, Potts JM, Wroclawski ER. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: a prospective study. Urology. 2004;64(6):1098–101. https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.08.060
5. Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody T III. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. Urology. 1996;47(1):59–66. https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)80383-5
6. Vukovic I, Djordjevic D, Bojanic N, Babic U, Soldatovic I. Predictive value of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives for prostate cancer detection in the 2.0–10.0 ng/mL PSA range. Int Braz J Urol. 2017;43(1):48–56. https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2016.0256
7. Cam K, Yucel S, Turkeri L, Akdas A. Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens. Int J Urol. 2002;9(5):257–60. https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2002.00456.x
8. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228–42. https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1
9. Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H, Billis A, Cheng L, Clouston D, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. Pathology. 2019;51(5):463–73. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.05.001
10. Chavolla-Canal AJ, López-Monroy CG, Vázquez-Pérez D. Concordance of the Gleason score in transrectal prostate biopsy vs radical prostatectomy. Rev Mex Urol. 2021;81(2):e05. https://doi.org/10.48193/revistamexicanadeurologa.v81i2.722
11. Pereira RA, Costa RS, Muglia VF, Franca Silva F, Lajes JS, dos Reis RB, et al. Gleason score and tumor laterality in radical prostatectomy and transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a comparative study. Asian J Androl. 2015;17(5):815–20. https://doi.org/10.4103/1008-682x.146970
12. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. J Urol. 1997;157(2):559–62.
13. Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S. Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade Gleason patterns: significance of central pathologic review. Urology. 2011;77(2):407–11. https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.05.030
14. Bashir MN. Epidemiology of prostate cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(13):5137–41. https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.13.5137
15. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(12):a030361. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361
16. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. World J Oncol. 2019;10(2):63. https://doi.org/10.14740/wjon1191
17. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, Sweeney C, Lowrance WT. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. Cancer Med. 2016;5(1):136–41. https://doi.org/10.1002/cam4.549
18. Loeb S, Hernandez DJ, Mangold LA, Humphreys EB, Agro M, Walsh PC, et al. Progression after radical prostatectomy for men in their thirties compared to older men. BJU Int. 2008;101(12):1503–6. https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2008.07500.x
19. Shah N, Ioffe V. Frequency of Gleason score 7 to 10 in 5100 elderly prostate cancer patients. Rev Urol. 2016;18(4):181. https://doi.org/10.3909/riu0732
20. Sun L, Caire AA, Robertson CN, George DJ, Polascik TJ, Maloney KE, et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. J Urol. 2009;182(5):2242–9. https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.034
21. Öztürk E, Yıkılmaz TN. Gleason score correlation between prostate biopsy and radical prostatectomy specimens. Bull Urooncology. 2018;17(1):1-4.
22. Singh V, Sharma K, Singh M, Tripathi SS, Bhirud DP, Jena R, et al. Discrepancies in Gleason score between needle core biopsy and radical prostatectomy specimens with correlation between clinical and pathological staging. Urologia. 2024;91(3):518-524. https://doi.org/10.1177/03915603241244942
23. Yeldir N, Yildiz E, Dündar G. Gleason score correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy materials. Trauma. 2019;35(3):185-192. https://doi.org/10.5146/tjpath.2018.01453
24. King CR. Patterns of prostate cancer biopsy grading: trends and clinical implications. Int J Cancer. 2000;90(6):305–11. https://doi.org/10.1002/1097-0215(20001220)90:6%3C305::aid-ijc1%3E3.0.co;2-u

25. Gershman B, Dahl DM, Olumi AF, Young RH, McDougal WS, Wu CL. Smaller prostate gland size and older age predict Gleason score upgrading. Urol Oncol. 2013;31(7):1033–7. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.11.032

26. Wang X, Zhang T, Ji Z, Yang P, Tian Y. Old men with prostate cancer have higher risk of Gleason score upgrading and pathological upstaging after initial diagnosis: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2021;19(1):18. https://doi.org/10.1186/s12957-021-02127-3

27. Chen RC, Carpenter WR, Hendrix LH, Bainbridge J, Wang AZ, Nielsen ME, et al. Receipt of guideline-concordant treatment in elderly prostate cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88(2):332–8. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.004

28. Izumi K, Ikeda H, Maolake A, Machioka K, Nohara T, Narimoto K, et al. The relationship between prostate-specific antigen and TNM classification or Gleason score in prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. Prostate. 2015;75(10):1034–42. https://doi.org/10.1002/pros.22985

29. Izumi K, Lin WJ, Miyamoto H, Huang CK, Maolake A, Kitagawa Y, et al. Outcomes and predictive factors of prostate cancer patients with extremely high prostate-specific antigen level. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140:1413–9. https://doi.org/10.1007/s00432-014-1681-8

BioSCIENCE Artigo Original
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00022

Desvendando a inflamação vascular no diabete melito: evidências experimentais para guiar o cuidado clínico

Unraveling vascular inflammation in diabetes mellitus: experimental evidence to guide clinical care

Luciane Bittencourt Carias de Oliveira[1], Osvaldo Malafaia[1], Fernando Issamu Tabushi[1], Stephanie Rubianne Silva Carvalhal[2], Sérgio Ossamu Ioshii[2], Rodrigo Schuh[2], Laís Soares Rodrigues[2], Thomas Horlem[3], Nicolau Gregori Czeczko[1]

RESUMO

Introdução: A disfunção endotelial, precursora de doenças vasculares, é modulada pela inflamação sistêmica, intensificada no diabete melito tipo 2 (DM2). Modelos induzidos por estreptozotocina (STZ) permitem investigar a relação entre inflamação sistêmica e alterações vasculares precoces, especialmente na aorta.

Objetivo: Avaliar inflamação sistêmica e vascular em ratos Wistar diabéticos induzidos por STZ, por meio da dosagem plasmática de IL-6 e TNF-α e da análise histológica/imuno-histoquímica (CD68) em diferentes segmentos da aorta.

Método: Estudo experimental com 20 ratos machos distribuídos em controle (n = 10) e diabético (n = 10). Amostras plasmáticas foram analisadas para IL-6 e TNF-α, e segmentos da aorta submetidos à histologia e imuno-histoquímica.

Resultado: Ratos diabéticos apresentaram aumento significativo de TNF-α ($p < 0,05$), confirmando inflamação sistêmica. IL-6 permaneceu inalterada. Não houve inflamação vascular detectável em nenhum dos segmentos aórticos estudados (histologia e CD68).

Conclusão: O modelo demonstrou inflamação sistêmica associada ao DM2. Não houve evidência de inflamação vascular detectável em nenhum dos segmentos da aorta estudados. Os achados reforçam a utilidade de marcadores sistêmicos, como TNF-α, na detecção precoce do risco cardiovascular em diabéticos.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamação. Diabete melito. Endotélio. TNF-α, CD68.

ABSTRACT

Introduction: Endothelial dysfunction, a precursor of vascular diseases, is modulated by systemic inflammation, intensified in type 2 diabetes mellitus (T2DM). Streptozotocin (STZ)-induced models allow investigating the relationship between systemic inflammation and early vascular changes, especially in the aorta.

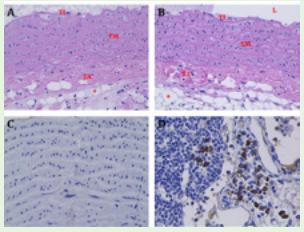
Objective: To evaluate systemic and vascular inflammation in STZ-induced diabetic Wistar rats by measuring plasma IL-6 and TNF-α and histological/immunohistochemical analysis (CD68) in different aortic segments.

Method: Experimental study with 20 male rats distributed as control (n = 10) and diabetic (n = 10). Plasma samples were analyzed for IL-6 and TNF-α, and aortic segments were subjected to histology and immunohistochemistry.

Result: Diabetic rats showed a significant increase in TNF-α ($p < 0.05$), confirming systemic inflammation. IL-6 remained unchanged. There was no detectable vascular inflammation in any of the aortic segments studied (histology and CD68).

Conclusion: The model demonstrated systemic inflammation associated with T2DM. There was no evidence of detectable vascular inflammation in any of the aortic segments studied. These findings reinforce the usefulness of systemic markers, such as TNF-α, in the early detection of cardiovascular risk in diabetics.

KEYWORDS: Inflammation. Diabetes mellitus. Endothelium. TNF-α, CD68.



Imuno-histoquímica para CD68 na aorta abdominal mostrando macrófagos esparsos em linfonodo (anti-CD68, 400×)

Mensagem Central

Em um modelo experimental de diabete melito tipo 2, observa-se aumento da inflamação sistêmica (níveis de TNF-α elevados), mas sem sinais de inflamação vascular detectável, em diferentes segmentos da parede da aorta. Esses achados indicam que a agressão vascular no diabete pode começar de forma silenciosa, antes da instalação da aterosclerose visível, reforçando a importância do diagnóstico e intervenção precoce.

Perspectiva

Os resultados deste estudo sugerem que a inflamação sistêmica no diabete antecede eventual inflamação vascular detectável, analisando-se diversos segmentos da artéria aorta. Desse modo, abre oportunidade para terapias que visem modular a resposta inflamatória antes do desenvolvimento da aterosclerose. O modelo experimental de diabete tipo 2, com a utilização de estreptozotocina (STZ), pode contribuir para identificar marcadores precoces e orientar estratégias de prevenção das complicações cardiovasculares em pacientes diabéticos.

[1]Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2]Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[3]Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001 | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: lucianecarias@gmail.com | Editor Associado: Thelma Larocca Skare

Como citar:
de Oliveira LBC, Malafaia O, Tabushi FI, Carvalhal RSR, Ioshii SO, Schuh R, Rodrigues LS, Horlem T, Czeczko NG. Desvendando a inflamação vascular no diabete melito: evidências experimentais para guiar o cuidado clínico. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00021

CC BY

INTRODUÇÃO

A inflamação crônica de baixo grau é reconhecida como um dos principais mecanismos fisiopatológicos associados ao diabete melito (DM), particularmente no que se refere ao aumento do risco cardiovascular. Pacientes ele apresentam maior propensão ao desenvolvimento de aterosclerose, fenômeno que decorre da interação complexa entre fatores metabólicos, imunológicos e hemodinâmicos. Nesse cenário, as citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), assumem papel central por modularem processos de resistência insulínica, disfunção endotelial e remodelamento vascular.[1-3]

Paralelamente, a ativação de macrófagos na parede vascular constitui evento crítico na progressão da inflamação local. O marcador CD68, classicamente utilizado como indicativo da presença de macrófagos teciduais, permite avaliar a intensidade e a distribuição regional da resposta inflamatória em diferentes segmentos da árvore arterial. A heterogeneidade da aorta, com variações estruturais e hemodinâmicas entre seus segmentos, pode influenciar a infiltração celular e a resposta inflamatória, configurando potenciais padrões regionais de vulnerabilidade ao dano vascular.[4-6]

A investigação simultânea de mediadores inflamatórios sistêmicos e de marcadores celulares de inflamação vascular em modelo experimental de diabete fornece subsídios importantes para a compreensão da interface entre inflamação sistêmica e inflamação local. Além disso, o estudo dessas variáveis em diferentes regiões da aorta pode contribuir para esclarecer mecanismos iniciais da aterogênese em indivíduos diabéticos, oferecendo perspectivas para a identificação de alvos terapêuticos e estratégias de prevenção de complicações cardiovasculares.[7-9]

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivos avaliar a presença de inflamação sistêmica por meio da dosagem plasmática de IL-6 e TNF-α, bem como investigar a expressão de CD68 em diferentes segmentos da aorta de ratos diabéticos, buscando identificar possíveis padrões regionais de inflamação vascular associados ao diabete.

MÉTODO

Trata-se de um estudo experimental, aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Biológicas (CEUA-UFPR), protocolo nº 23075.065293/2022-16, em conformidade com a Lei nº 11.794/2008 e normas de experimentação animal vigentes (Figura 1).

Foram obtidos 20 ratos machos da linhagem Wistar (Rattus norvegicus, var. albinus), a partir de acasalamento prévio, e mantidos em gaiolas plásticas padrão, sob ciclo claro/escuro de 12 h, temperatura de 23 ± 1 °C, com livre acesso à água e ração comercial (Nuvital Nutrientes Ltda, Curitiba, PR). Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: controle (GC, n = 10) e diabético (GD, n = 10).

A indução ocorreu no 5º dia pós-natal, por injeção intraperitoneal única de estreptozotocina (STZ, 100 mg/kg), dissolvida em tampão citrato 10 mM (pH 4,5). Os animais do grupo controle receberam apenas o tampão citrato. A confirmação do diabete foi realizada aos 80 dias de vida, por teste de tolerância à glicose (GTT).

Durante o experimento, os animais foram pesados semanalmente e o crescimento avaliado mensalmente pelo índice de Lee. Aos 90 dias, foram eutanasiados por decapitação, com coleta de sangue em tubos heparinizados, centrifugado a 4528 g por 7 min. O plasma obtido foi armazenado a -80°C. A artéria aorta foi removida e segmentada (arco e abdominal), fixada em formalina e posteriormente armazenada em álcool 70% para análises histológicas e imuno-histoquímicas.

As concentrações plasmáticas de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) foram determinadas por ensaio imunoenzimático (ELISA), conforme instruções dos fabricantes (Biomatik, Ontário, Canadá). A análise histológica (hematoxilina-eosina e tricrômio de Gomori) e a imuno-histoquímica para CD68 foram realizadas no Laboratório Ioshii Patologia Diagnósticos e Consultoria LTDA, Curitiba-PR.

Análise estatística

Os dados foram avaliados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre grupos foram feitas pelo teste t de Student ou teste de Mann-Whitney, considerando $p<0,05$ como significativo.

RESULTADO

O ganho de massa corporal foi monitorado semanalmente da 4ª à 13ª semana de idade. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no ganho de massa corporal ou na área sob a curva (AUC) do índice de Lee.

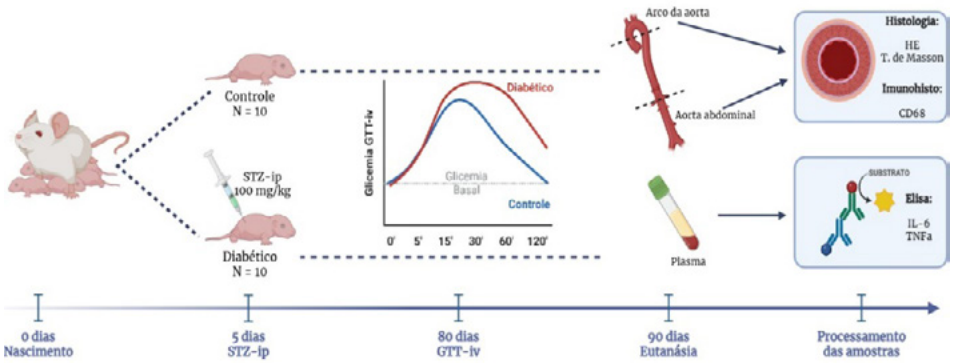
No teste de tolerância à glicose intravenosa (ivGTT), realizado aos 80 dias, os animais diabéticos apresentaram intolerância acentuada à glicose em relação aos controles ($p < 0,0001$, Figura 2).

A análise por ELISA revelou níveis plasmáticos de TNF-α significativamente mais elevados no grupo diabético ($p < 0,0001$), sem diferenças nas concentrações de IL-6 entre os grupos (Figura 3).

A avaliação histopatológica dos segmentos da aorta evidenciou, nos animais diabéticos, células endoteliais exuberantes, depósitos mixoides e degeneração vacuolar variando de leve a intensa. Não foram detectados macrófagos na histologia e nem na imuno-histoquímica para CD68, com exceção de poucos macrófagos em linfonodo de 1 Amostra (Tabela e Figura 4). O grupo controle não apresentou alterações. Não houve diferença estatística entre os segmentos do arco da aorta e da aorta abdominal.

DISCUSSÃO

Modelos experimentais induzidos ao diabete por estreptozotocina (STZ) são ferramentas essenciais para compreender os mecanismos inflamatórios e ateroscleróticos associados à hiperglicemia crônica. A administração intraperitoneal de STZ no 5º dia pós-natal, como utilizada neste estudo, reproduz características relevantes do diabete melito tipo 2 (DM2) e permite



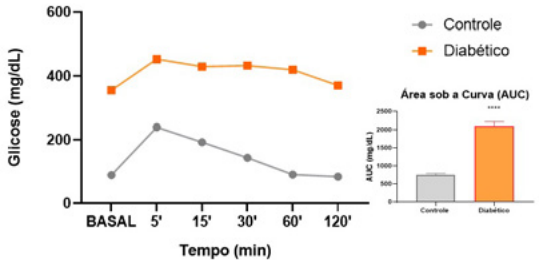
Legenda: STZ-ip: Streptozotocina intraperitoneal; GTT-iv: Teste de tolerância à glicose intravenoso.

FIGURA 1 — Esquema do delineamento experimental

TABELA — Achados histopatológicos e imuno-histoquímicos nos segmentos aórticos de ratos diabéticos

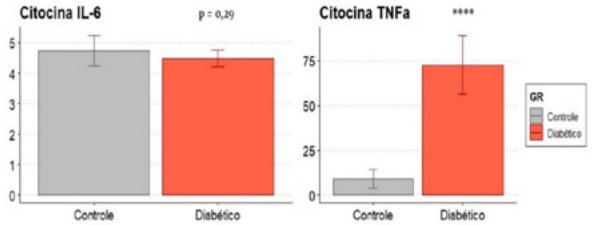
GRUPO DIABÉTICO	Espessura	Células Endoteliais Exuberantes	Depósitos Mixoides	Degeneração Vacuolar	Células CD68
Animal 11					
Amostra 1 AA	0,3531	N	S	2	
Amostra 2 AA	0,2568	S	S	2	
Amostra 3 AAB	0,1947	N	N	1	
Amostra 4 AAB	0,1605	N	N	0	
Animal 12					
Amostra 1 AA	0,321	S	S	3	
Amostra 2 AA	0,2889	N	S	2	
Amostra 3 AAB	0,1798	N	N	1	
Amostra 4 AAB	0,1605	S	S	2	
Animal 13					
Amostra 1 AA	0,2054	N	N	1	
Amostra 2 AA	0,1926	S	S	2	
Amostra 3 AAB	0,1477	N	N	1	
Amostra 4 AAB	0,1412	N	N	1	
Animal 14					
Amostra 1 AA	0,2568	S	S	3	
Amostra 2 AA	0,1926	N	S	2	
Amostra 3 AAB	0,1605	N	N	1	
Amostra 4 AAB	0,1605	N	S	2	
Animal 15					
Amostra 1. AA	0,3852	S	S	3	
Amostra 2 AA	0,2568	S	S	3	
Amostra 3 AAB	0,1733	N	N	1	
Amostra 4 AAB	0,1605	N	N	1	
Animal 16					
Amostra 1. AA	0,2247	N	N	1	
Amostra 2 AA	0,1926	N	S	2	
Amostra 3 AAB	0,1605	N	N	1	
Amostra 4 AAB	0,1541	S	S	2	
Animal 17					
Amostra 1 AA	0,2568	S	S	3	
Amostra 2. AA	0,2375	N	N	1	
Amostra 3 AAB	0,1605	N	N	1	
Amostra 4 AAB	0,1605	N	S	2	
Animal 18					
Amostra 1 AA	0,3338	S	S	3	
Amostra 2 AA	0,2531	S	S	3	
Amostra 3 AAB	0,1669	N	N	1	
Amostra 4 AAB	0,1412	N	N	1	
Animal 19					
Amostra 1 AA	0,2375	S	S	2	
Amostra 2 AA	0,2054	N	S	3	
Amostra 3. AAB	0,1605	N	N	1	
Amostra 4 AAB	0,1541	N	N	1	
Animal 20					
Amostra 1 AA	0,244	S	S	3	
Amostra 2 AA	0,1798	S	S	2	
Amostra 3 AAB	0,1605	N	N	1	
Amostra 4 AAB	0,1605	N	N	1	

Legenda: Foram analisadas 4 Amostras de cada animal (2 do arco aórtico e 2 da aorta abdominal). Avaliaram-se hiperplasia de células endoteliais, depósitos mixoides, degeneração vacuolar (graus 1 a 3) e presença de macrófagos CD68-positivos. Abreviações: AA, arco aórtico; AAB, aorta abdominal; N, não; S, sim; grau 1, leve; grau 2, moderado; grau 3, intenso.



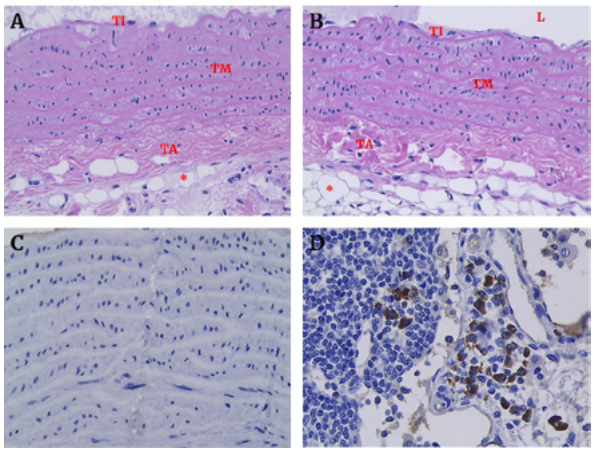
Legenda: A glicemia foi medida aos 5, 15, 30, 60 e 120 min após a injeção de glicose. Os valores de AUC foram calculados para cada grupo. A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro–Wilk e a comparação estatística realizada pelo teste t de Student (**** $p < 0,0001$).

FIGURA 2 — Teste de tolerância à glicose intravenosa (ivGTT) em ratos controle e diabéticos aos 80 dias de idade.



Legenda: A normalidade foi confirmada pelo teste de Shapiro–Wilk e a comparação entre os grupos realizada pelo teste t de Student (**** $p < 0,0001$).

FIGURA 3 — Análise estatística dos níveis plasmáticos de TNF-α e IL-6 em ratos controle e diabéticos.



Legenda: A) Coloração por hematoxilina-eosina (HE) da aorta abdominal; B) HE do arco aórtico; C) imuno-histoquímica para CD68 no arco aórtico evidenciando ausência de macrófagos; D) imuno-histoquímica para CD68 na aorta abdominal mostrando macrófagos esparsos em linfonodo (anti-CD68, 400×).

FIGURA 4 — Imagens histológicas e imuno-histoquímicas representativas de segmentos aórticos de ratos diabéticos.

avaliar precocemente alterações vasculares. Essa via de administração apresenta segurança, eficácia e aplicabilidade em protocolos experimentais.[10-12]

No presente trabalho, a indução diabética resultou em hiperglicemia persistente aos 80 dias, confirmando a efetividade do modelo. Apesar da alteração glicêmica, não houve perda de peso significativa, sugerindo que, nesse estágio, o metabolismo sistêmico dos animais ainda não apresentava comprometimento grave, achado compatível com estudos que descrevem a progressão gradual das alterações metabólicas em modelos jovens de DM induzido por STZ.[13,14]

A análise sorológica demonstrou aumento significativo de TNF-α no grupo diabético, enquanto os níveis de IL-6 permaneceram inalterados. Este perfil inflamatório sugere desequilíbrio imunológico: o TNF-α, reconhecido como mediador central da inflamação vascular, estimula a expressão de moléculas de adesão endotelial, promove o recrutamento de leucócitos e intensifica o estresse oxidativo. A ausência de elevação da IL-6 pode refletir exaustão imunológica por inflamação crônica ou estágio precoce da doença. Estudos indicam que IL-6 e TNF-α frequentemente atuam de forma sinérgica na aterogênese, e o descompasso nessa interação pode influenciar a cronologia da lesão vascular.[15-17]

Do ponto de vista morfológico, a presença de células endoteliais exuberantes, depósitos mixoides e degeneração vacuolar, sem detecção de macrófagos ou células espumosas, sugere alteração estrutural inicial, anterior ao infiltrado inflamatório típico da aterosclerose. A imunomarcação negativa para CD68 reforça a ausência de infiltração macrofágica significativa. Esses achados se alinham a estudos que descrevem a disfunção endotelial como evento precoce, potencialmente reversível, na sequência que culmina em inflamação e formação de placa aterosclerótica.[18,19]

A ausência de inflamação vascular detectável neste estágio não invalida a hipótese de evolução futura para lesões ateroscleróticas avançadas. Pelo contrário, o aumento isolado de TNF-α sugere ativação inflamatória sistêmica capaz de impactar a parede vascular ao longo do tempo. Esse momento pode representar janela crítica para intervenções terapêuticas voltadas à modulação precoce da resposta inflamatória.[20,21]

Assim, este estudo contribui para a caracterização de modelo experimental de DM2 com potencial para investigações futuras sobre a interação entre inflamação sistêmica e remodelamento vascular. A integração de análises temporais, incluindo marcadores adicionais como IL-1β, PCR e VCAM-1, aliada à avaliação funcional da reatividade vascular, poderá aprofundar a compreensão sobre a sequência de eventos que ligam a hiperglicemia à inflamação e ao dano arterial. Esses dados podem subsidiar o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precoces e eficazes no contexto das complicações cardiovasculares do diabete melito.

CONCLUSÃO

A indução de diabete melito tipo 2 com STZ no 5º dia pós-natal mostrou-se eficaz, resultando em hiperglicemia persistente e aumento significativo de TNF-α, sem alteração nos níveis de IL-6 e sem perda de massa corporal. Não foi detectada inflamação tecidual nos segmentos de aorta avaliados, sugerindo que o modelo representa estágio inicial de disfunção endotelial. Esses resultados reforçam o potencial do modelo para estudos sobre mecanismos precoces de lesão vascular no diabete melito tipo 2.

Contribuição dos autores

Luciane Bittencourt Carias de Oliveira – Conceitualização, metodologia, validação, escrita, revisão e edição.
Osvaldo Malafaia – Supervisão.
Fernando Issamu Tabushi – Administração de projetos, escrita – revisão e edição.
Stephanie Rubianne Silva Carvalhal – Metodologia.
Sérgio Ossamu Ioshii – Metodologia, validação.
Rodrigo Schuh – Metodologia, validação.
Laís Soares Rodrigues – Metodologia, validação.
Thomas Horlem – Validação.
Nicolau Gregori Czeczko – Administração de projetos.

REFERÊNCIAS

1. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. Circ Res. 2016;118(4):535-46. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611
2. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
3. Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. Circ Res. 2019;124(2):315-27. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
4. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. Immunity. 2017;47(4):621-34. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008
5. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. Nat Rev Immunol. 2013;13(10):709-21. https://doi.org/10.1038/nri3520
6. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Sommer M, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z
7. Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. Nat Rev Cardiol. 2019;16(7):389-406. https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2
8. Chen J, Yang Y, Kong W. Cross talk between inflammation and metabolic disorders. Mediators Inflamm. 2022;2022:9821506. https://doi.org/10.1155/2022/9821506
9. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. Nat Rev Immunol. 2020;20(1):40-54. https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4
10. Deeds MC, Anderson JM, Armstrong AS, Gastineau DA, Hiddinga HJ, Jahangir A, et al. Single dose streptozotocin-induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. Lab Anim. 2011;45(3):131-40. https://doi.org/10.1258/la.2010.010090
11. Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). Acta Physiol Hung. 2014;101(4):408-20. https://doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.4.2
12. Takada J, Machado MA, Peres SB, Brito LC, Borges-Silva CN, Costa CEM, et al. Neonatal streptozotocin-induced diabetes mellitus: a model of insulin resistance associated with loss of adipose mass. Metabolism. 2007;56(7):977-84. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.05.021
13. Satrom KM, Ennis K, Sweis BM, Matveeva TM, Chen J, Hanson L, et al. Neonatal hyperglycemia induces CXCL10/CXCR3 signaling and microglial activation and impairs synaptogenesis in rats. J Neuroinflammation. 2018;15(1):82. https://doi.org/10.1186/s12974-018-1121-9
14. Chen J, Yang Y, Kong W. Cross talk between inflammation and metabolic disorders. Mediators Inflamm. 2022;2022:9821506. https://doi.org/10.1155/2022/9821506
15. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. Nat Rev Immunol. 2020;20(1):40-54. https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4

16. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. Immunity. 2017;47(4):621-34. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008

17. Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. Nat Rev Cardiol. 2019;16(7):389-406. https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2

18. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Sommer M, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z

19. Puertas-Umbert L, Almendra-Pegueros R, Jiménez-Altayó F, Sirvent M, Galán M, Martínez-González J, et al. Novel pharmacological approaches in abdominal aortic aneurysm. Clin Sci (Lond). 2023;137(15):1167-94. https://doi.org/10.1042/cs20220795

20. Li Z, Cong X, Kong W. Matricellular proteins: potential biomarkers and mechanistic factors in aortic aneurysms. J Mol Cell Cardiol. 2022;169:41-56. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.05.001

21. Wang Y, Gao P, Li F, Du J. Insights on aortic aneurysm and dissection: role of the extracellular environment in vascular homeostasis. J Mol Cell Cardiol. 2022;171:90-101. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.06.010

BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00023

Análise de citocinas e CD68 na aorta: novos parâmetros para estudo da inflamação no diabete melito tipo 2

Analysis of cytokines and CD68 in the aorta: new parameters for studying inflammation in type 2 diabetes mellitus

Luciane Bittencourt Carias de Oliveira[1], Osvaldo Malafaia[1], Fernando Issamu Tabushi[1], Stephanie Rubianne Silva Carvalhal[2], Sérgio Ossamu Ioshii[2], Rodrigo Schuh[2], Laís Soares Rodrigues[2], Thomas Horlem[3], Nicolau Gregori Czeczko[1]

RESUMO

Introdução: A patogênese das doenças cardiovasculares contemporâneas tem, na aterosclerose representação central. Elas podem ser definida como processo inflamatório de progressão lenta e associado a vários fatores causais. O processo fisiopatológico é caracterizado por complexa cascata inflamatória, iniciada por lesão do endotélio vascular, levando ao estreitamento e endurecimento vascular.

Objetivo: Revisar a presença de processo inflamatório sistêmico através da análise dos marcadores interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) na manifestação inflamatória tecidual em diferentes segmentos da artéria aorta.

Método: Revisão integrativa realizada nas bases de dados PubMed e Scielo. A busca utilizou as seguintes palavras-chave: "inflamação. aterosclerose. diabete melito tipo 2, CD68, IL-6,THFa, endotélio" e suas versões ao inglês Os critérios de inclusão compreenderam artigos de revisão, estudos experimentais, pesquisas pré-clínicas e clínicas, escritos em português e inglês e disponíveis em texto completo. Os artigos selecionados foram analisados com base nas tecnologias abordadas, perspectivas futuras e desafios mencionados, doenças referidas relacionados à ideia central do artigo.

Resultado: Foram avaliados 63 artigos.

Conclusão: As citocinas pró-inflamatórias, são exemplos de marcadores inflamatórios com expressão sorológica. Marcadores inflamatórios teciduais, como por exemplo o CD68, glicoproteína de ativação de macrófagos, identificada através de estudo imuno-histoquímico, podem permitir a avaliação do processo inflamatório vascular, especialmente no contexto da aterosclerose.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamação. Aterosclerose. Diabete melito tipo 2. CD68. IL-6,THFa. Endotélio.

Mensagem Central

Dentre os fatores de risco mais importantes na inflamação vascular, o diabete melito tipo 2 desempenha papel crucial. Esta inflamação, através do estresse oxidativo, dislipidemia e resistência à insulina, liga-se fortemente ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose e, consequentemente, aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares associados

Perspectiva

As citocinas pró-inflamatórias, são exemplos de marcadores inflamatórios com expressão sorológica. Marcadores inflamatórios teciduais, como por exemplo o CD68, glicoproteína de ativação de macrófagos - identificados através de estudo imuno-histoquímico - podem permitir a avaliação do processo inflamatório vascular, especialmente no contexto da aterosclerose.

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerosis is a central element in the pathogenesis of contemporary cardiovascular diseases. Atherosclerosis can be defined as a slowly progressive inflammatory process associated with several causal factors. The pathophysiological process is characterized by a complex inflammatory cascade, initiated by vascular endothelial injury, leading to vascular narrowing and hardening.

Objective: To review the presence of a systemic inflammatory process through the analysis of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha (TNF-a) markers in the inflammatory tissue manifestations in different segments of the aorta.

Method: An integrative review was carried out in the PubMed and Scielo databases. The search used the following keywords: "inflammation, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, CD68, IL-6, THFa, endothelium" and their English versions. Inclusion criteria included review articles, experimental studies, and preclinical and clinical research, written in Portuguese and English and available in full text. The selected articles were analyzed based on the technologies discussed, future prospects and challenges mentioned, and diseases related to the article's central idea.

Result: 63 articles were evaluated.

Conclusion: Pro-inflammatory cytokines are examples of inflammatory markers with serological expression. Tissue inflammatory markers, such as CD68, the macrophage activation glycoprotein, identified through immunohistochemical analysis, can allow the assessment of the vascular inflammatory process, especially in the context of atherosclerosis.

KEYWORDS: Inflammation. Atherosclerosis. Type 2 diabetes mellitus. CD68. IL-6, THFa. Endothelium.

[1]Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2]Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[3]Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001 | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: lucianecarias@gmail.com | Editor Associado: Ronaldo Mafia Cuenca

Como citar:
de Oliveira LBC, Malafaia O, Tabushi FS, Carvalhal SRS, Ioshii SO, Schuh R, Rodrigues LS, Horlem T, Czeczko NG. Análise de citocinas e CD68 na aorta: novos parâmetros para estudo da inflamação no diabete melito tipo 2. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00022

INTRODUÇÃO

A patogênese das doenças cardiovasculares contemporâneas tem, na aterosclerose representação central. Esta doença pode ser definida como processo inflamatório de progressão lenta e associado a vários fatores causais.[1] O processo fisiopatológico da aterosclerose, é caracterizado por complexa cascata inflamatória, iniciada por lesão do endotélio vascular, levando ao estreitamento e endurecimento vascular.[2]

O acometimento do processo inflamatório e aterosclerótico, ocorre, predominantemente, nas artérias de grande e médio calibre, como a aorta, coronárias, carótidas e ilíacas. Estas artérias são mais suscetíveis a lesões, devido ao fluxo turbulento e estresse hemodinâmico que ocorre nas bifurcações e curvaturas arteriais.[3] Estudos experimentais com ênfase na distribuição da aterosclerose ao longo da artéria aorta, ainda são reduzidos, e têm demonstrado ativação heterogênea de vias inflamatórias em seu eixo. As artérias de pequeno calibre (artérias de resistência) podem, também, serem acometidas, contribuindo para complicações microvasculares.[4]

Dentre os fatores de risco mais importantes na inflamação vascular, o diabete melito tipo 2 (DM2) desempenha papel crucial. Esta inflamação, através do estresse oxidativo, dislipidemia e resistência à insulina, está fortemente ligada ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose, e, consequentemente, aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares associados a ele. Predominantemente a hiperglicemia crônica, característica do DM2, desempenha importante papel no desencadeamento e perpetuação do estado inflamatório sistêmico.[5,6]

Estudos experimentais em ratos, através da utilização de modelos DM2 com o uso de estreptozotocina (STZ), substância mais amplamente utilizada para este fim, têm sido fundamentais para compreender como a hiperglicemia crônica leva à disfunção endotelial, e à subsequente inflamação, acelerando a aterosclerose em diabéticos.[7,8] Estes modelos têm servido de substrato para o estudo dos processos inflamatórios, ateroscleróticos, e relacionados à DM2, visando o controle glicêmico, a redução da inflamação e a prevenção de complicações cardiovasculares.

A análise da inflamação, através dos marcadores inflamatórios, é fundamental para a pesquisa científica. Estes marcadores permitem análises moleculares plasmáticas, e análises teciduais, em órgãos ou segmentos específicos, como, por exemplo, segmentos da artéria aorta.[9,10] Enquanto os marcadores inflamatórios sorológicos podem indicar manifestação sistêmica da inflamação, os marcadores teciduais têm a função de analisar a ocorrência de inflamação tecidual localizada.

As citocinas pró-inflamatórias, são exemplos de marcadores inflamatórios com expressão sorológica, sendo a interleucina-6, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) e a interleucina-1, alguns dos mais relevantes para o estudo da inflamação e aterosclerose.[11,12]

Marcadores inflamatórios teciduais, como por exemplo o CD68, glicoproteína de ativação de macrófagos, identificada através de estudo imuno-histoquímico, podem permitir a avaliação do processo inflamatório vascular, especialmente no contexto da aterosclerose.

Assim, o objetivo desta revisão integrativa foi avaliar a presença de processo inflamatório sistêmico através da análise dos marcadores interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) na manifestação inflamatória tecidual em diferentes segmentos da artéria aorta.

MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados PubMed e Scielo. A busca utilizou as seguintes palavras-chave: "inflamação. aterosclerose. diabete melito tipo 2, CD68, IL-6,THFa, endotélio" e suas versões ao inglês Os critérios de inclusão compreenderam artigos de revisão, estudos experimentais, pesquisas pré-clínicas e clínicas, escritos em português e inglês e disponíveis em texto completo. Os artigos selecionados foram analisados com base nas tecnologias abordadas, perspectivas futuras e desafios mencionados, doenças referidas relacionados à ideia central do artigo, resultando em 63 artigos

DISCUSSÃO

Doenças cardiovasculares

O estudo denominado Escore de Framingham popularizou a idéia dos fatores de risco cardiovascular, condições ou comportamentos que aumentam as chances de ocorrer infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Os dados obtidos através deste estudo, geraram mais de 3.700 publicações em revistas médicas indexadas, e abordaram diversos fatores de risco para doenças cardiovasculares, como hipertensão, sedentarismo e obesidade. Estudos refinaram a idéia de colesterol "bom" e "mau" e, já em 1960, apontaram o tabagismo como importante fator de risco. Esse trabalho continua a se ramificar do coração para o cérebro, e até mesmo para o nível molecular, adaptando-se às demandas da ciência e sendo fonte valiosa de informações sobre a saúde cardiovascular.[13-16]

Com o intuito de analisar dados mais recentes, relacionados a essas doenças, foi lançada, em 2020, a Estatística Cardiovascular – Brasil[17] a qual incluiu capítulos abordando 5 condições específicas: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca, e fibrilação atrial. A publicação segue a metodologia usada pela American Heart Association na produção anual da Heart Disease & Stroke Statistics Update[18], que também enfatiza dados epidemiológicos e de saúde pública. A atualização Estatística Cardiovascular – Brasil 2023[17], incluiu mais dados sobre aquelas doenças e trouxe novos capítulos sobre comportamentos e fatores de risco para as mulheres.

Através dos dados acima referidos, foi constatado que 2 principais doenças cardiovasculares se destacam das demais: 1) doença arterial coronariana no primeiro lugar no ranking das mais fatais no Brasil, registrando nos últimos 10 anos aumento de mais de 50% nas internações por infarto agudo do miocárdio, chegando à média de 90 mil casos anuais; e 2) no segundo lugar o

acidente vascular cerebral.[1] Os dados da OMS[19] quanto às DCVs, descrevem a repercussão na morbimortalidade populacional, na redução da expectativa de vida, e, também, na incapacidade laboral do indivíduo.

O conselho editorial do The Lancet Neurology, em sua publicação de 2024, e em parceria com a World Stroke Organization, enfatizaram a importância das atitudes comportamentais na prevenção do acidente vascular cerebral, que poderá causar até 10 milhões de mortes até 2050, recomendando ações urgentes para reversão desse cenário.[20]

Inflamação e aterosclerose

Alguns estudos pioneiros, sobre a inflamação crônica da aterosclerose, definiram-na como acúmulo de lipídeos, células inflamatórias e tecido conjuntivo nas artérias. Através de várias publicações, descreveram o complexo processo fisiopatológico da aterosclerose, abordando os mecanismos de formação das placas ateromatosas e o estreitamento e endurecimento progressivo das paredes arteriais, através da intrincada interação entre os componentes patogênicos da doença.[2,4,10,21-23]

A relação entre a imunidade e a aterosclerose foi abordada, também, por vários outros autores, que exaltaram a atuação da imunidade inata e adaptativa, e a participação de macrófagos e linfócitos na formação do processo aterosclerótico, além de definirem, também, a aterosclerose como resposta de células imunocompetentes contra lesões produtoras de citocinas pró-inflamatórias.[8,21,22]

Estudos descreveram que o início do processo inflamatório é caracterizado por disfunção endotelial, que propicia a infiltração e a retenção subendotelial de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na camada íntima arterial.[24] Estes estudos destacam, também, que processo inflamatório crônico inicia-se logo após o nascimento, e persiste ao longo da vida. Durante este período, conforme descrito didaticamente por alguns estudos,[8,25] este processo é modulado pelo espectro dos fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Os modificáveis são representados principalmente pela dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, DM2, sedentarismo e obesidade, e os não modificáveis pela idade avançada, sexo masculino e predisposição genética. A presença destes fatores influenciam o estabelecimento e, também, a evolução da inflamação.

Alguns autores descreveram que as LDL, ao serem retidas no espaço subendotelial, sofrem modificações oxidativas, através da redução na biodisponibilidade de óxido nítrico, e estimulam, de forma significativa, a evolução da resposta inflamatória local através do recrutamento de monócitos circulantes para a camada íntima arterial. Outros autores detalharam o processo em que, os monócitos circulantes migram para o espaço subendotelial, diferenciam-se em macrófagos e fagocitam as LDL oxidadas, transformando-as em células denominadas espumosas, repletas de lipídios. Estes autores abordaram, também, que estas células são componentes fundamentais nas lesões ateroscleróticas iniciais, e detalharam que este recrutamento de monócitos circulantes é facilitado através da expressão de moléculas de adesão celular no endotélio, como VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular -1) e ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1).[26-30]

Vários trabalhos revisaram as etapas, descritas por outros autores na formação das placas ateroscleróticas, citando o recrutamento de monócitos, a diferenciação em macrófagos que fagocitam as LDL oxidadas, e a transformação deles em células espumosas, componentes-chave das lesões ateroscleróticas iniciais. Também foi ressaltado a participação de citocinas pró-inflamatórias, como TNFa, IL-1B e IL-6, as quais são liberadas por células imunes e vasculares e influenciam a proliferação das células musculares lisas, perpetuando a evolução do estado inflamatório.[26,31]

Pesquisadores descreveram a progressão da placa aterosclerótica, com a formação de núcleo necrótico, composto por células apoptóticas, debris celulares e cristais de colesterol. O desenvolvimento desta placa pode favorecer neovascularização a partir da vasa vasorum, o que pode contribuir para a instabilidade da lesão devido à fragilidade desses novos vasos. A instabilidade desta placa, pode evoluir para ruptura, o que ocorre, com mais frequência, em regiões de maior vulnerabilidade, como as bordas da capa fibrosa, levando à exposição de material trombogênico ao fluxo sanguíneo e desencadeando a formação de trombos. Estes trombos, podem obstruir parcial ou totalmente as artérias, e desencadear eventos trombóticos agudos, como infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Além da ruptura da placa, pode ocorrer sua calcificação ou ulceração, as quais também podem evoluir para complicações trombóticas agudas.[31-34]

Estudos que avaliaram a presença de predisposição topográfica para a formação das placas de ateroma, observaram a preferência por locais de maior turbulência e cisalhamento do fluxo sanguíneo, determinando maior probabilidade de obstrução do lúmen vascular e consequentes complicações cardiovasculares nestes locais. Enfatizaram o acometimento das artérias coronárias, repercutindo nas doenças arteriais coronarianas, e descreveram a importância do processo aterosclerótico nas artérias carótidas, responsável pela diminuição do suprimento sanguíneo cerebral e aumentando o risco de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. O envolvimento inflamatório e aterosclerótico das artérias dos membros inferiores - responsáveis pelas doenças arteriais periféricas - também está bem detalhado na literatura.[31,35-37]

A aorta é descrita como vaso frequentemente afetado pela aterosclerose, particularmente em sua porção abdominal. É ressaltada a importância que a inflamação crônica na parede aórtica determina para a ocorrência de maior fragilidade e dilatação local, e consequente formação de aneurismas aórticos, potencialmente responsáveis por eventos hemorrágicos fatais.[38-40]

Estudos demonstraram, também, a presença de aterosclerose sem manifestação clínica, isto é, sem ocorrência de eventos cardiovasculares, conhecida como ateroclerose subclínica. Esta fase pode ser caracterizada por ampla gama de lesões, desde placas precoces, até finas camadas de fibroateromas de alto risco, com placas calcificadas. Nestes estudos, são enfatizadas as lacunas que ainda permanecem na identificação e tratamento daqueles com aterosclerose subclínica, os quais, apesar de serem aparentemente saudáveis, apresentam risco de desenvolver eventos cardiovasculares ateroscleróticos.[12,41,42]

Inflamação e artéria aorta

Estudos recentes, têm elucidado os mecanismos moleculares pelos quais a inflamação sistêmica afeta a integridade estrutural e funcional da aorta. Demonstraram que a exposição crônica à citocinas pró-inflamatórias, como TNF-a e IL-6, promove a degradação da matriz extracelular na parede aórtica, comprometendo sua elasticidade e resistência.[43,44]

A compreensão da interação entre inflamação sistêmica e saúde aórtica tem implicações importantes para as estratégias de prevenção. Pesquisas recentes propuseram modelo de estratificação de risco para as doenças aórticas baseado em biomarcadores inflamatórios sistêmicos, oferecendo ferramenta potencialmente valiosa para a identificação precoce de indivíduos em alto risco. No contexto da terapêutica, abordagens anti-inflamatórias têm sido promessas no tratamento de doenças aórticas. Um ensaio clínico revelou que o uso de inibidores seletivos de IL-1β reduziu significativamente a progressão de aneurismas aórticos abdominais, em pacientes com marcadores elevados de inflamação sistêmica.[45,46]

Inflamação e diabete melito

DM2 é uma das doenças metabólicas mais prevalentes no mundo. Evolui de forma progressiva e é caracterizada por disfunção das células β pancreáticas e resistência periférica à insulina, levando a defeitos no metabolismo da glicose e inflamação crônica de baixo grau. A relação entre a inflamação e DM2 envolve múltiplos mecanismos moleculares e celulares que contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença. A inflamação crônica pode contribuir para o desenvolvimento do DM2 e este, de forma bidirecional, pode exacerbar os processos inflamatórios. A complexidade e a interconexão desses processos fisiopatológicos, tem obtido crescente interesse na comunidade científica. Existe inter-relação entre DM2 e inflamação, demonstrando mecanismos moleculares que conectam o estado alterado de glicose à ativação de vias inflamatórias. A hiperglicemia crônica induz à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que interagem com seus receptores (RAGEs), desencadeando vias de sinalização que culminam na ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o fator nuclear kappa B (NF-κB). Estes mecanismos, perpetuam a presença da inflamação e promovem ciclo vicioso de desregulação metabólica.[5,43,47]

Estudos enfatizam que no processo em que a hiperglicemia crônica, com controles glicêmicos prévios inadequados, induz a estado inflamatório, pode levar perpetuação das complicações diabéticas - mesmo após a normalização dos níveis glicêmicos - em virtude da persistência da inflamação. Esse fenômemo, nominado de "memória metabólica", foi descrito inicialmente pelo "The Diabetes Control and Complications Trial", além de descreverem que a inflamação crônica de baixo grau - também denominada de "metainflamação" - como estado subclínico caracterizado pela produção persistente de mediadores pró-inflamatórios, como as citocinas interleucina-1β (IL-1β), fator de necrose tumoral-a (TNF-a) e interleucina-6 (IL-6). A ativação destas vias inflamatórias em tecidos metabólicos, como o pâncreas e o tecido adiposo, contribui significativamente na disfunção das células β pancreáticas e na resistência à insulina, elementos centrais na fisiopatologia da DM2. Este estado inflamatório subclínico, tem sido implicado tanto na patogênese quanto na progressão do diabete. No tecido adiposo visceral, ocorre hipertrofia dos adipócitos e infiltração de macrófagos, levando a estado inflamatório crônico. Este microambiente inflamatório resulta na secreção aumentada de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, exacerbando a resistência à insulina sistêmica.[48-50]

Está bem destacado na literatura o papel do sistema imunológico na patogênese da resistência à insulina e DM2, e também na aterosclerose. A descoberta da influência de complexo multiproteico denominado "inflamassoma" (NLRP3), na patogênese destas doenças, trouxe novas perspectivas para a estudo da relação entre imunidade inata e metabolismo. A ativação do inflamassoma é realizada por diversos "sinais de perigo" metabólicos, tais como: ácidos graxos livres, amiloide, produtos avançados da glicação, cristais de urato, incluindo ácidos graxos saturados e cristais de colesterol. Após essa ativação, orquestra-se a produção de citocinas pró-inflamatórias potentes, como IL-1β e IL-18. A ativação crônica do inflamassoma não apenas contribui para a resistência à insulina, mas também está implicada na disfunção e morte das células beta pancreáticas.[51,52]

O papel da microbiota intestinal na modulação da inflamação nas doenças metabólicas, especialmente a DM2 e as alterações na composição desta microbiota (disbiose) têm sido associadas ao aumento na permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de endotoxinas bacterianas, como o lipopolissacarídeo, para a circulação sistêmica. Este processo, denominado "endotoxemia metabólica" ativa receptores do tipo Toll, componentes cruciais do sistema imunológico inato para a detecção inicial de invasores microbianos, em diversos tecidos, amplificando a resposta inflamatória e a resistência à insulina. Estes estudos, trazem novas possibilidaddes terapêuticas no tratamento da DM2 e de suas complicações, remodelando a microbiota intestinal por meio de intervenções como medicamentos, probióticos, prebióticos, transplante de microbiota fecal e dietas.[53,54]

Modelo experimental de diabete

Estudos relataram importantes aspectos a respeito da indução do diabete em modelos animais, os quais são importantes substratos para o estudo de diversas alterações metabólicas, dentre as quais a inflamação. Descreveram o uso de produtos químicos tóxicos para a indução, com alvo nas células β pancreáticas. A aloxana foi descrita como a primeira substância a ser utilizada, cuja ação ocorria através da geração de radicais livres, levando à fragmentação das células β. No entanto, devido à sua baixa estabilidade, meia-vida curta, natureza ácida da solução (impedindo a utilização intraperitoneal), e maior toxicidade renal, passou a ser droga de segunda escolha. A estreptozotocina (STZ), antibiótico derivado do Streptomyces achromogene, e considerado essencialmente análogo da nitrosoureia, tornou-se, então, a substância mais utilizada. Estes autores detalharam que a porção nitrosoureia da STZ é responsável pelos danos às células

β, enquanto sua porção desoxiglicose é responsável pelo transporte da molécula nativa através das membranas celulares. Uma vez que a STZ usa o transportador de glicose 2 para acessar as células β pancreáticas, outros órgãos, que também expressam esse transportador como rim, fígado e intestino, também são afetados.[55,56]

Outros autores descreveram que a STZ pode ser utilizada na indução do diabete tipo 1 quanto do DM2. Altas doses de STZ, prejudicam gravemente a secreção de insulina, podendo levar à formação de corpos cetônicos e poliuria, quadro característico do diabete tipo 1 não controlado. Por outro lado, baixas doses de STZ causam leve prejuízo na secreção de insulina, sendo mais semelhante aos estágios posteriores do DM2. Este mesmo autor abordou que não existem protocolos padronizados para preparação e administração da STZ. Normalmente ela é dissolvida em solução salina ou tampão citrato, ajustando o pH para [4,5], o mais adequado para a injeção.[57]

Recente pesquisa abordou as vias de administração da STZ, as quais podem ser a subcutânea, intracardíaca ou intramuscular; no entanto, é mais comumente administrado via intraperitoneal ou por via intravenosa. Embora as doses de STZ possam variar muito entre sexo e cepa, dosagens de STZ > 65 mg/kg são consideradas altas, 40-55 mg/kg moderadas e < 35 mg/kg baixas.[55,56]

Um estudo utilizou modelo de DM2 induzida através de injeção intraperitoneal de STZ para avaliar o efeito da suplementação com óleo de peixe nos transtornos metabólicos, cognitivos e comportamentais associados à doença. Neste modelo, os ratos neonatos receberam única injeção via intraperitoneal de STZ na dose de 100 mg/kg, solubilizada em tampão citrato 10 mM (pH 4,5).[58] O modelo de diabetização, no período neonatal utilizado, mostrou-se válido para mimetizar aspectos tempo-dependentes do DM2, sem haver modificações significativas no acréscimo de massa, consumo alimentar e hídrico, e volume urinário e fecal, ao longo do tempo.[59]

Marcadores inflamatórios

Citocinas pró-inflamatórias

As citocinas pró-inflamatórias participam, de forma significativa, na modulação da resposta imunológica e inflamatória do organismo. Esses mediadores moleculares são proteínas de baixo peso molecular, secretadas por diversas células do sistema imune, como macrófagos, linfócitos T e células dendríticas, bem como por células não imunes, como fibroblastos e células endoteliais.[1]

A interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) são exemplos das citocinas pró-inflamatórias mais relevantes no âmbito do estudo da inflamação. Estas moléculas exercem ativação do endotélio vascular, atuam na adesão leucocitária e na indução da expressão de moléculas de adesão, contribuindo assim para a progressão do processo inflamatório aterosclerótico.

Além disso, pesquisas atuais estão explorando o potencial terapêutico da modulação destas citocinas em diversas doenças. Inibidores específicos de citocinas pró-inflamatórias, como anticorpos monoclonais anti-TNF-a, têm mostrado eficácia no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e doença de Crohn.[60]

A modulação da resposta inflamatória, como estratégia para prevenir e tratar a aterosclerose, foi enfatizada através de estudo denominado CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study). Nesta pesquisa, a inibição da interleucina-1β, citocina pró-inflamatória, através da utilização do anticorpo monoclonal canakinumab, reduziu significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares recorrentes, em pacientes com doença coronariana prévia. Este estudo foi um marco na compreensão do papel da inflamação na aterosclerose, e forneceu nova direção para pesquisas e tratamentos futuros em cardiologia.

CD68

A história da imuno-histoquímica começa em 1942, quando pesquisadores utilizaram método de fluorescência direto para identificar pneumococos em tecido infectado, e, desde sua utilização inicial, o uso desta técnica vem crescendo exponencialmente. Variações do protocolo inicial foram incorporadas ao método, aumentando a sofisticação e sensibilidade da técnica, com o desenvolvimento de kits em laboratórios de pesquisa e diagnóstico patológico.[61]

O princípio da imuno-histoquímica envolve a utilização de anticorpo específico ao peptídeo estudado, cuja interação pode ser identificada pela ligação a marcador, que pode ser molécula fluorescente ou enzima (peroxidase ou fosfatase alcalina), cuja atividade será utilizada para produzir complexo colorido na presença de cromógeno. A imuno-histoquímica pode ser realizada pelos métodos direto e indireto. No método direto, mais usado para fins diagnósticos, o anticorpo marcado reage diretamente com o antígeno, sendo, portanto, método muito mais rápido. O método indireto, envolve a formação de complexo no sítio antigênico constituído de anticorpos marcados diretamente com a molécula fluorescente ou com cromógeno revelado por meio de reação de peroxidase. Esse método é mais sensível.[62]

O principal "alvo" da imuno-histoquímica são as proteínas de membrana, que são chamadas de marcadores, já que identificam e distinguem variados tipos celulares. Com a finalidade de definir as moléculas presentes na superfície celular, e, desse modo, demarcar a linhagem e tipo celular, utiliza-se a técnica de agrupamento de diferenciação ou CD, do inglês "cluster of differentiation".[63]

CONCLUSÃO

As citocinas pró-inflamatórias, são exemplos de marcadores inflamatórios com expressão sorológica, sendo a interleucina-6, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) e a interleucina-1, alguns dos mais relevantes para o estudo da inflamação e aterosclerose. Marcadores inflamatórios teciduais, como por exemplo o CD68, glicoproteína de ativação de macrófagos, identificada através de estudo imuno-histoquímico, podem também permitir a avaliação do processo inflamatório vascular, especialmente no contexto da aterosclerose.

Contribuição dos autores

Luciane Bittencourt Carias de Oliveira – Conceitualização, metodologia, validação, escrita, revisão e edição.
Osvaldo Malafaia – Supervisão.
Fernando Issamu Tabushi – Administração de projetos, escrita – revisão e edição.
Stephanie Rubianne Silva Carvalhal – Metodologia.
Sérgio Ossamu Ioshii – Metodologia, validação.
Rodrigo Schuh – Metodologia, validação.
Laís Soares Rodrigues – Metodologia, validação.
Thomas Horlem – Validação.
Nicolau Gregori Czeczko – Administração de projetos.

REFERÊNCIAS

1. Zhang Y. Editorial: Ideal cardiovascular health and sudden cardiac death. Rev Eur Cardiol Prev. 2021;28(3):293. https://doi.org/10.1177/2047487320913710
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation. 2002;105(9):1430-52. https://doi.org/10.1161/hc0902.104353
3. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Effects of shear stress on endothelial cells: go with the flow. Acta Physiol. 2017;219(2):335-6. https://doi.org/10.1111/apha.12725
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045-51. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705
5. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes Mellitus and Inflammation. Curr Diab Rep. 2013;13(3):435-44. https://doi.org/10.1007/s11892-013-0375-y
6. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UCS. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. Life Sci. 2016;148:183-93. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.002
7. Brito-Casillas Y, Melián C, Wägner AM. Study of the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus through animal models. Endocrinol Nutr. 2016;63(7):345-53. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.03.011
8. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. Circ Res. 2019;124(2):315-27. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
9. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol. 2011;12(3):204-12. https://doi.org/10.1038/ni.2001
10. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045-51. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705
11. Boarescu PM, Boarescu I, Pop RM, Roșian ȘH, Bocșan IC, Rus V, et al Evaluation of Oxidative Stress Biomarkers, Pro-Inflammatory Cytokines, and Histological Changes in Experimental Hypertension, Dyslipidemia, and Type 1 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1438. https://doi.org/10.3390/ijms23031438
12. Barkas F, Sener YZ, Golforoush PA, Kheirkhah A, Rodriguez-Sanchez E, Novak J, et al. Advancements in risk stratification and management strategies in primary cardiovascular prevention. Atherosclerosis. 2024;395:117579. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117579
13. Estudo Framingham (Framingham Heart Study). Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/science/framingham-heart-study-fhs
14. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. BMC Med. 2013;11:117. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-117
15. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, et al. Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a western community-dwelling cohort: The Framingham Heart Study. Hypertension. 2017;70(2):267-74. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09026
16. Andersson C, Nayor M, Tsao CW, Levy D, Vasan RS. Framingham Heart Study: JACC Focus Seminar, 1/8. J Am Coll Cardiol. 2021;77(21):2680-92. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.059
17. de Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatísticas Cardiovasculares – Brasil 2023. Arq. Soc. Cardiol. 2024;121(2):e20240079. https://doi.org/10.36660/abc.20240079
18. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart disease and stroke statistics - 2023 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2023;147(8):e93-e621. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001123
19. Plano Estratégico OMS (Organização Mundial da Saúde) / OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde) 2014-2019 – COPAS-Tecnologia de Equipamentos e Provisões; Doenças Cardiovasculares; Atenção Primária à Saúde; Estilo de Vida Saudável. Available from: https://gov.br/iris.paho.org/handle/10665.2/51769
20. Feigin VL, Owolabi MO. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization–Lancet Neurology Commission. Lancet Neurol. 2023;22(12):1160-206. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00277-6
21. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Sommer M, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z
22. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. BMC Med. 2013;11:117. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-117
23. Libby P. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. Vascul Pharmacol. 2024;154:107255. https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107255
24. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
25. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. Nat Rev Genet. 2017;18(6):331-44. https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160
26. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):692-702. https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306361
27. Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. Nat Rev Cardiol. 2019;16(7):389-406. https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2
28. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):678-89. https://doi.org/10.1038/nri2156
29. Ley K. Inflammation and atherosclerosis. Cells. 2021;10(5):1197. https://doi.org/10.3390/cells10051197
30. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. Nat Rev Immunol. 2013;13(10):709-21. https://doi.org/10.1038/nri3520
31. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. Immunity. 2017;47(4):621-34. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008
32. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114(12):1852-66. https://doi.org/10.1161/circresaha.114.302721
33. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):653-67. https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306256
34. Ylä-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, Falk E, Garcia-Garcia HM, Herrmann J, et al. Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. Thromb Haemost. 2011;106(1):1-19. https://doi.org/10.1160/th10-12-0784
35. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685-95. https://doi.org/10.1056/nejmra043430
36. Rothwell PM. Atherothrombosis and ischaemic stroke. BMJ. 2007;334(7590):379-80. https://doi.org/10.1136/bmj.38964.489051.80
37. Sacco RL. Evolution from stroke risk factors to brain health determinants. Cerebrovasc Dis. 2015;40(3-4):102-13. https://doi.org/10.1159/000437285
38. Creager MA. Protecting life and limb in peripheral artery disease. Circulation. 2018;137(4):351-53. https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.032422
39. Baman JR, Eskandari MK. What is an abdominal aortic aneurysm? JAMA. 2022;328(22):2280. https://doi.org/10.1001/jama.2022.18638
40. Jalalzadeh H, Indrakusuma R, Planken RN, Legemate DA, Koelemay MJW, Balm R. Inflammation as a predictor of abdominal aortic aneurysm growth and rupture: A systematic review of imaging biomarkers. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;52(3):333-42. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.05.002
41. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Bejamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(8):e254-e743. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000950
42. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484

43. Chen J, Yang Y, Kong W. Cross Talk between Inflammation and Metabolic Disorders. Mediators Inflamm. 2022;2022:9821506. https://doi.org/10.1155/2022/9821506

44. Li Z, Cong X, Kong W. Matricellular proteins: Potential biomarkers and mechanistic factors in aortic aneurysms. J Mol Cell Cardiol. 2022;169:41-56. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.05.001

45. Yamamoto K, Saito Y, Hashimoto O, Nakayama T, Okino S, Sakai Y, et al. Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Type A Acute Aortic Dissection. Am J Cardiol. 2024;212:103-8. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.11.053

46. Puertas-Umbert L, Almendra-Pegueros R, Jiménez-Altayó F, Sirvent M, Galán M, Martínez-González J, et al. Novel pharmacological approaches in abdominal aortic aneurysm. Clin Sci (Lond). 2023;137(15):1167-94. https://doi.org/10.1042/cs20220795

47. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2358. https://doi.org/10.3390/ijms20092358

48. 49. Luna P, Guarner V, Farías JM, Hernández-Pacheco G, Martínez M. Importance of Metabolic Memory in the Development of Vascular Complications in Diabetic Patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016;30(5):1369-78. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.008

49. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):98-107. https://doi.org/10.1038/nri2925

50. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(11):633-43. https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.90

51. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;105(2):141-50. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006

52. Sharma BR, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. Nat Immunol. 2021;22(5):550-9. https://doi.org/10.1038/s41590-021-00886-5

53. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. Nat Rev Immunol. 2020;20(1):40-54. https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4

54. Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:834485. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485

55. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res. 2001;50(6):537–46.

56. Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). Acta Physiologica Hungarica. 2014;101(4):408–20. https://doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.4.2

57. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. Pharmacol Res. 2005;52(4):313–20. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.05.004

58. Satrom KM, Ennis K, Sweis BM, Matveeva TM, Chen J, Hanson L, et al. Neonatal hyperglycemia induces CXCL10/CXCR3 signaling and microglial activation and impairs long-term synaptogenesis in the hippocampus and alters behavior in rats. 2018;15(1):82. https://doi.org/10.1186/s12974-018-1121-9

59. Carvalhal SRS. Efeito da suplementação com óleo de peixe rico em AGPI sobre parâmetros metabólicos e cognitivos em modelo experimental de diabetes mellitus tipo 2 [tese de doutorado]. Universidade Federal do Paraná; 2022. Available from: https://hdl.handle.net/1884/89201.

60. Wang Y, Gao P, Li F, Du J. Insights on aortic aneurysm and dissection: Role of the extracellular environment in vascular homeostasis. J Mol Cell Cardiol. 2022;171:90-101. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.06.010

61. Coons AH. Immunofluorescence. Public Health Rep (1896). 1960;75(10):937-43.

62. Bittencourt JC, Elias CF. Métodos em Neurociência. 1º ed. São Paulo: Editora Roca Ltda; 2007.

63. Sattler S, Kennedy-Lydon T. The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology. 1st ed. Switzerland: Springer; 2017.

BioSCIENCE Artigo Original
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00024

Qualidade do preparo intestinal e detecção de adenomas: a dose fracionada faz diferença?

Quality of bowel preparation and adenoma detection: does fractionated dosing make a difference?

Fabricio Grenteski[1], Laura Mendes Lopes[1,2], André Montes Luz[2], Jurandir Marcondes Ribas Filho[3]

RESUMO

Introdução: Câncer colorretal é responsável por pelo menos 880.000 mortes por ano no mundo. A colonoscopia é o padrão ouro no rastreio desse câncer, e o preparo colônico adequado é fundamental.

Objetivo: Avaliar a qualidade do preparo colonoscópico através da Taxa de Detecção de Adenoma (TDA) e Escala de Boston (BBPS) conforme o preparo proposto aos participantes.

Método: Foram incluídos 2 grupos. O primeiro, com 32 participantes, recebeu dose dividida de solução de sulfato com 1 dose da solução às vésperas do exame. O segundo, composto por 19 participantes, recebeu a mesma solução em dose única apenas no dia anterior ao exame.

Resultado: TDA foi maior no primeiro grupo comparativamente. Os participantes que receberam purgativo às vésperas do exame apresentaram maior distúrbio de sono. Tanto a taxa de intubação cecal quanto a de exames adequados e excelentes (BBPS) foram maiores no grupo que recebeu a dose dividida. Não houve diferença significativa quando se estudou a tolerabilidade em realizar o preparo comparando ambos os grupos.

Conclusão: dividir a dose do purgativo mostrou-se efetiva, melhorando a taxa de intubação cecal e a TDA.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias colorretais. Pólipos intestinais. Endoscopia gastrointestinal. Colonoscopia. Programas de rastreamento.

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer is responsible for at least 880,000 deaths annually worldwide. Colonoscopy is the gold standard in screening for this cancer, and adequate colonic preparation is essential.

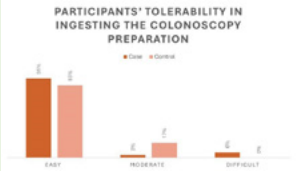
Objective: To evaluate the quality of colonoscopic preparation using the Adenoma Detection Rate (ADR) and Boston Biopsy Score (BBPS), according to the preparation proposed to participants.

Method: Two groups were included. The first, with 32 participants, received a divided dose of sulfate solution with one dose the day before the examination. The second, composed of 19 participants, received the same solution in a single dose only the day before the examination.

Result: ADR was higher in the first group. Participants who received a purgative the day before the examination had greater sleep disturbance. Both the cecal intubation rate and the rate of adequate and excellent examinations (BBPS) were higher in the group receiving the divided dose. There was no significant difference when comparing the tolerability of the preparation between the 2 groups.

Conclusion: Splitting the purgative dose proved effective, improving the cecal intubation rate and ADR.

KEYWORDS: Colorectal neoplasms. Intestinal polyps. Gastrointestinal endoscopy. Colonoscopy. Screening programs.



Tolerância na ingestão de preparação intestinal

Mensagem central

A taxa de detecção de adenoma é indicadora de qualidade no rastreamento do câncer colorretal. Força-tarefa da Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal determinou que serviço de colonoscopia deve ser capaz de detectar pólipos em pelo menos 25% dos pacientes submetidos ao rastreamento, com 30% para homens e 20% para mulheres. Alcançar alta taxa de detecção de adenoma está fortemente associada a resultados clínicos favoráveis.

Perspectiva

No presente estudo, a taxa de detecção de adenoma foi maior entre os participantes que receberam esquema de dose dividida, com a segunda dose administrada na manhã do procedimento, em comparação com aqueles que receberam o purgante apenas no dia anterior

[1] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil;
[3] Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Programa de iniciação científica PIBIC/CNPq. | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: fabriciogrenteski@gmail.com | Editor Associado: Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas

Como citar:
Grenteski F, Lopes LM, Luz AM, Ribas Filho JM. Qualidade do preparo intestinal e detecção de adenomas: a dose fracionada faz diferença?. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00023

CC BY

INTRODUÇÃO

Em 2022, 20.245 pessoas morreram de câncer colorretal (CCR) em todo o mundo. Houve aproximadamente 45.000 novos casos. Sua incidência varia de acordo com a região do mundo, sendo mais comum na Austrália, Nova Zelândia, Europa e América do Norte, enquanto as mais baixas são observadas na África e na Ásia Central e do Sul.[1]

Globalmente, de acordo com estudo realizado em 2018, aproximadamente 880.000 pessoas morreram de CCR.[2] Observou-se que tanto a incidência quanto a mortalidade variam de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos países. Nações em rápida transição econômica, como o Brasil, têm apresentado aumento nas taxas de incidência e mortalidade. Os países com IDH alto tiveram maior incidência e diminuição da mortalidade, enquanto aqueles com IDH muito alto experimentaram redução em ambas as taxas.[3]

É bem sabido que a maioria dos CCRs surge da sequência adenoma-carcinoma. A grande maioria dos adenomas aparece como pólipos intestinais, que são detectáveis por meio de exames de imagem endoscópicos. Assim, a colonoscopia torna-se ferramenta poderosa no diagnóstico precoce do CCR.

Recomendação atual de triagem na população em geral é começar aos 50 anos, começando 5 anos antes na população afrodescendente, de acordo com a Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE).[4] No entanto, organizações como a American Cancer Society recomendam o rastreamento a partir dos 45 anos para indivíduos com risco médio, com o rastreamento começando 5 anos antes para populações de alto risco ou 10 anos antes da idade em que um parente de primeiro grau foi diagnosticado.[5]

Tanto a Sociedade Brasileira de Coloproctologia quanto o Instituto Nacional do Câncer (INCA) mantêm a recomendação de iniciar o rastreamento de pólipos intestinais aos 50 anos para indivíduos com risco intermediário. O intervalo entre as colonoscopias permanece a cada 10 anos se o risco for baixo.

A taxa de detecção de adenoma (RAM) é indicadora de qualidade na triagem de CCR. Força-tarefa da ASGE determinou que serviço de colonoscopia deve ser capaz de detectar pólipos em pelo menos 25% dos pacientes submetidos à triagem do CCR, com 30% para homens e 20% para mulheres. Alcançar alta RAM está fortemente associado a resultados clínicos favoráveis.[4]

Sabe-se que a remoção do adenoma por meio da triagem pode prevenir o desenvolvimento de CCR, e o diagnóstico precoce de câncer localizado reduz a mortalidade.[6] Dentre as várias estratégias e exames de rastreamento, a colonoscopia apresenta alta sensibilidade e especificidade e oferece o benefício da remoção de lesões durante o procedimento.

A colonoscopia permite a visualização do reto, cólon e da porção distal do íleo terminal. É procedimento diagnóstico e terapêutico, considerado o padrão-ouro para triagem e vigilância do CCR. Colonoscopia bem-sucedida requer preparação intestinal adequada. O bom preparo intestinal é muito importante, pois permite a visualização adequada de toda a mucosa colônica e aumenta a segurança das manobras terapêuticas.

Assim, a preparação colonoscópica adequada é necessária para a visualização colônica ideal. O preparo de dose dividida com purgantes, com uma dose no dia anterior e outra no dia do procedimento, mostrou-se superior ao preparo de dose única no dia anterior ao exame. De acordo com a força-tarefa, a segunda dose deve ser tomada 3-8 h antes do procedimento. Essa prática demonstrou aumentar a RAM e melhorar a aceitação da preparação pelo paciente.[4]

Atualmente, o serviço de colonoscopia do hospital deste estudo realiza o preparo intestinal apenas no dia anterior ao procedimento. Estudo recente realizado nesta instituição constatou que aproximadamente 25% das colonoscopias tinham preparo inadequado ou parcialmente adequado, o que às vezes resultava em exames incompletos. Assim, espera-se aumento na RAM com a adição de uma dose purgativa na véspera da colonoscopia.

De acordo com recomendações da ASGE, exame de triagem ideal requer preparo adequado e intubação cecal com documentação fotográfica. Exames incompletos aumentam o risco de câncer de intervalo e reduzem a RAM.

O objetivo primário deste estudo foi determinar a taxa de RAM e intubação cecal de acordo com o tipo de preparo intestinal administrado aos pacientes no ambulatório de triagem do CCR para estabelecer indicador de qualidade. O objetivo secundário foi avaliar as correlações entre os 2 tipos de preparo intestinal em relação à idade, sexo, raça, tolerabilidade de cada preparo por meio de um questionário padronizado e caracterizar o perfil epidemiológico dos pólipos detectados de acordo com o tipo histológico, tamanho e presença ou ausência de displasia de alto grau. O principal objetivo deste estudo foi a melhoria potencial na qualidade do rastreamento do CCR e a redução dos cânceres de intervalo.

MÉTODO

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil e aprovado. O estudo exigiu a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por cada paciente convidado a participar.

Trata-se de estudo experimental longitudinal e individualizado (ensaio clínico), no qual foram selecionados 84 candidatos. Destes, 52 compuseram o grupo "caso", no qual os participantes receberam 1 dose de purgante no dia anterior e outra na manhã do procedimento de colonoscopia. O grupo "controle" incluiu 32 participantes que receberam preparação laxante de dose única apenas no dia anterior à colonoscopia. Dos participantes do grupo caso, 46 aceitaram o procedimento após serem convidados e 32 realizaram efetivamente a colonoscopia na data agendada.

No grupo controle, dos 32 participantes selecionados, 19 efetivamente completaram o preparo e realizaram o procedimento na data agendada. Os 4 restantes se retiraram, enquanto os demais aguardavam agendamento

no serviço de endoscopia do hospital. Os dados foram coletados de pacientes com indicação de triagem de CCR que foram admitidos no ambulatório do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 50 anos ou 40 anos se houvesse história familiar de CCR; estado assintomático; sem diagnóstico prévio de CCR; e sem colonoscopia prévia. Indivíduos sintomáticos (por exemplo, sangramento gastrointestinal, alterações recentes do hábito intestinal, perda de peso, fezes finas como lápis, história prévia de CCR) e aqueles que não atendiam aos critérios de idade estendida foram excluídos. O recrutamento de participantes para o grupo de casos ocorreu entre junho e agosto de 2024. O recrutamento do grupo controle ocorreu de novembro a dezembro de 2024. Os participantes de cada grupo foram inscritos consecutivamente até que o número necessário fosse alcançado. Não houve randomização neste estudo. De acordo com autorização prévia, foi fornecido um protocolo de preparação de colonoscopia de dose dividida usando solução de sulfato (picossulfato de sódio, óxido de magnésio, ácido cítrico anidro – Picoprep®) para o grupo caso, e um protocolo de dose única no dia anterior ao procedimento para o grupo controle. Todos os participantes foram instruídos sobre as restrições alimentares propostas, volumes de ingestão de líquidos e horários das doses. Cada sujeito foi acompanhado até a data de seu procedimento. Um banco de dados no Excel foi usado para rastrear dados demográficos básicos e datas de exames. No dia da colonoscopia, foi aplicado um questionário estruturado para avaliar a tolerância ao preparo, eventos adversos e outros sintomas relevantes (ver Material Suplementar no final do artigo).

No grupo caso, os pacientes receberam 2 doses de Picoprep® em horários diferentes: uma às 18:00 do dia anterior e outra por volta das 5:00 da manhã do dia do exame, de acordo com as recomendações da ASGE. Para o grupo controle, os participantes ingeriram o primeiro sachê às 18:00 e o segundo às 22:00 do dia anterior ao procedimento. O jejum começou às 22:00 da noite anterior à colonoscopia para ambos os grupos (alimentos sólidos e semi-sólidos). Líquidos claros foram permitidos até 2 h antes do exame. A dieta proposta incluía alimentos processados ou purê com baixo teor de fibras, como batata, batata-doce, mandioca, inhame, arroz e aves ou peixes magros. Alimentos ricos em fibras, bebidas carbonatadas, sucos coloridos e outros que pudessem dificultar a visualização durante o procedimento foram proibidos. Cada paciente foi instruído sobre a importância do preparo intestinal, ingestão de líquidos, atividade física no dia anterior ao procedimento e necessidade de acompanhante no dia do exame.

O questionário foi baseado em estudos validados para avaliar os efeitos adversos e a tolerabilidade da preparação, incluindo náuseas, vômitos, distúrbios do sono, quedas, desmaios, dor abdominal, distensão abdominal e irritação anal. Idade, sexo e raça também foram coletados. A compreensão do paciente e adesão às instruções de preparo foram avaliadas.

Os laudos colonoscópicos foram analisados com base na Boston Gutel Preparation Scale (BBPS) e nos seguintes critérios: completude do exame, presença/ausência e número de pólipos, tamanho, localização e presença de lesões sugestivas de neoplasia. Exame completo foi definido como aquele que identificou pontos anatômicos como a válvula ileocecal ou o íleo terminal. Os escores da BBPS acima de 7 foram considerados adequados. Os exames também foram avaliados com base na impressão subjetiva do endoscopista (adequada ou inadequada). Os exames interrompidos devido ao mau preparo ou limitações anatômicas foram rotulados como incompletos.

Os pólipos foram classificados por tipo histológico, localização, tamanho e presença de displasia de alto grau. As categorias utilizadas foram pólipos hiperplásicos, adenomas tubulares sem displasia de alto grau e adenomas tubulovilosos sem displasia de alto grau. Nenhum outro tipo histológico foi identificado nesta coorte.

A sedação foi realizada principalmente pelo endoscopista, com anestesiologistas envolvidos apenas em casos selecionados. Os sedativos usados incluíram benzodiazepínicos, citrato de fentanil ou propofol.

Os riscos associados ao procedimento e preparação incluíram desidratação, quedas, náuseas / vômitos, desconforto abdominal, dor retal, diarreia, síncope, hipersensibilidade, insuficiência renal, perfuração intestinal, úlceras gástricas e íleo paralítico. No entanto, não foram observados eventos médicos urgentes.

Análise estatística

Os resultados foram resumidos por meio de estatística descritiva para variáveis quantitativas e tabelas de contingência para variáveis categóricas. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste Qui-quadrado ou exato de Fisher (para amostras pequenas) para variáveis categóricas e do teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. A análise dos dados foi realizada por meio do software Statistica, versão 7.

RESULTADO

Entre os participantes do grupo submetido ao preparo intestinal em dose fracionada, 47% eram do sexo masculino e 53% do sexo feminino. Em contraste, entre aqueles que receberam a preparação de dose única, 37% eram do sexo masculino e 63% do sexo feminino. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao sexo dos participantes (p=0,48).

Em relação à idade, a média dos participantes do grupo de dose dividida foi de 60 anos, com idade mínima de 41 e máxima de 83 anos. O grupo controle apresentou menor média de idade de 57 anos, variando de 50-67 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade (p=0,31).

Ao analisar a raça autorreferida dos participantes com base no questionário aplicado após o exame, a maioria se identificou como "branca", com maior proporção observada no grupo de dose fracionada, onde 91% dos participantes se autoidentificaram como brancos. No grupo controle, embora em menor grau, 72% dos participantes também se identificaram como brancos. Indivíduos que se identificaram como pardos ou pretos constituíram minoria em ambos os grupos (Figura 1). Não

houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à raça dos participantes.

FIGURA 1 — Raça dos participantes

Ao analisar a qualidade do preparo intestinal nas colonoscopias realizadas, a pontuação média da BBPS entre os pacientes foi de 6. Um número maior de participantes demonstrou preparo inadequado de acordo com nossos critérios (BBPS <7). Entre os participantes que receberam esquema de dose dividida, com 1 dose tomada no dia do exame, 20 participantes (62,5%) apresentaram preparo inadequado (BBPS <7), enquanto apenas 12 (37%) alcançaram BBPS ≥7.

Entre aqueles que receberam dose única de purgante no dia anterior ao exame, os resultados seguiram tendência semelhante observada no grupo caso: 61% apresentaram BBPS <7 e 39% preencheram os critérios para preparo adequado. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos escores da BBPS (Figura 2, p=0,3).

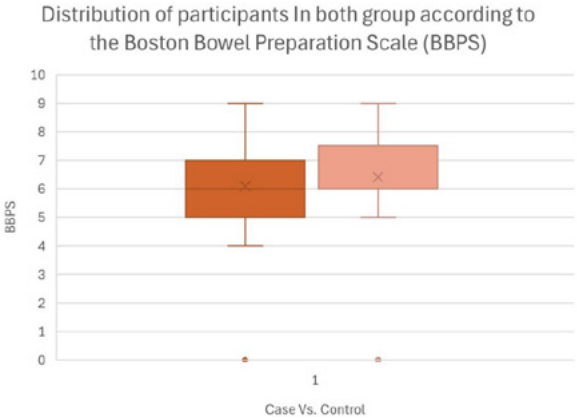


FIGURA 2 — Distribuição do preparo intestinal em ambos os grupos de acordo com a escala BBPS

Em relação à taxa de intubação cecal (exames completos com documentação fotográfica), ambos os grupos demonstraram resultados satisfatórios. Entre os participantes que receberam uma dose de purgante no dia do exame, 94% foram submetidos a exame completo. No grupo que recebeu o purgante apenas no dia anterior ao procedimento, 81% conseguiram exame completo (Figura 3). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à taxa de intubação cecal (p=0,20).

A taxa de detecção de pólipos foi maior entre os participantes que receberam uma dose purgativa no dia do procedimento: 31% desses indivíduos tiveram pólipos identificados ao final do exame, em comparação com 26% dos participantes que não receberam o esquema de dose dividida (p=0,78). Em relação ao tamanho dos pólipos encontrados em ambos os grupos, observou-se que os participantes do grupo caso apresentaram tamanho médio de pólipo menor em relação ao grupo controle, 5,88 mm vs. 8 mm, respectivamente (Figura 4, p=0,78).

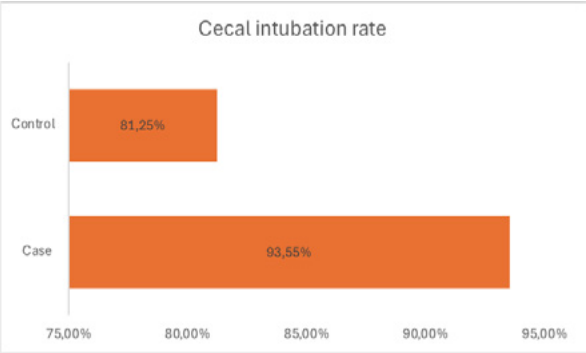


FIGURA 3 — Taxa de intubação cecal

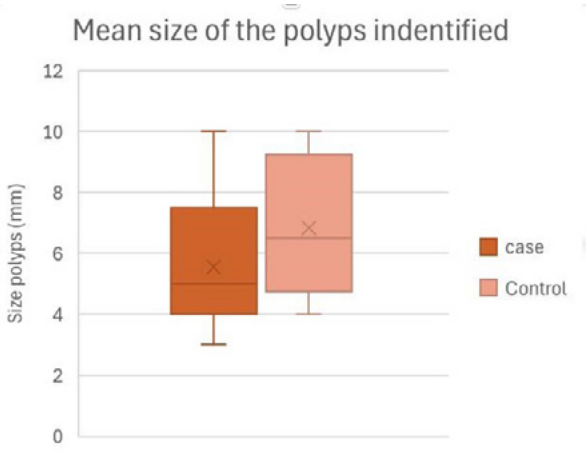


FIGURA 4 — Tamanho médio dos pólipos identificados

Ao analisar o RAM, observou-se que os participantes que receberam dose purgativa no dia do exame apresentaram maior RAM em relação ao grupo controle: 22% dos pólipos encontrados no grupo caso eram adenomas, contra apenas 15,79% no grupo controle (Figura 5, p=0,36).

Os tipos histológicos de adenomas identificados após os exames consistiram em 3 tipos (Figuras 5 e 6), nenhum dos quais mostrou displasia de alto grau, histologia serrilhada ou tamanho de adenoma maior que 1 cm. A maioria dos participantes nos grupos caso e controle teve adenomas túbulos sem displasia como principal achado histológico. Outros tipos histológicos identificados foram pólipos hiperplásicos e adenomas vilosos.

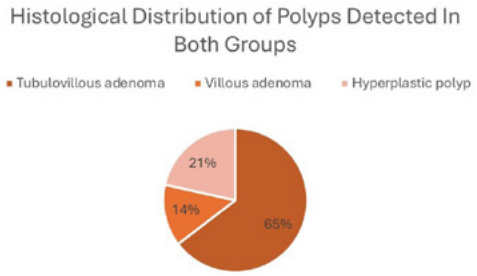


FIGURA 5 — Distribuição histológica dos pólipos

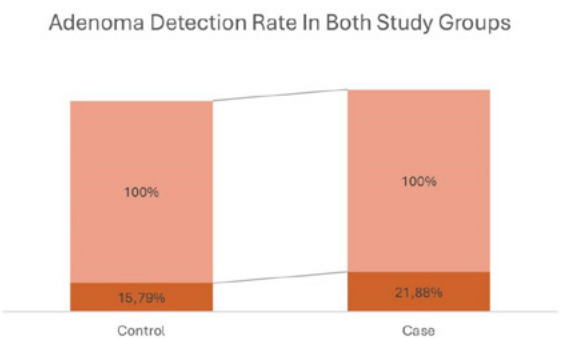


FIGURA 6 — Taxa de detecção de adenoma em ambos os grupos

Os resultados dos questionários aplicados após a colonoscopia diferiram quando comparados os participantes que receberam uma dose purgativa no dia do exame versus aqueles que receberam apenas no dia anterior.

Quando os participantes foram questionados: "Quão difícil foi para você ingerir a medicação estudada?", 91% no grupo de dose dividida relataram facilidade de ingestão da solução laxante. O grupo controle também relatou facilidade de ingestão, com 83% indicando nenhuma dificuldade. Apenas dois participantes do grupo caso tiveram dificuldade na ingestão da solução (Figura 7, p=0,65).

Dentre os sintomas analisados, foram considerados náuseas, dor abdominal, distensão abdominal, irritação anal, distúrbios do sono, quedas e hematomas e síncope para avaliar a tolerabilidade do preparo intestinal em cada grupo. Distúrbios do sono foram relatados por 47% dos participantes que receberam a dose purgativa na manhã do exame, com 26% relatando distúrbios do sono leves, 12% moderados e 9% graves. Em contrapartida, quando a mesma pergunta foi feita ao grupo que não ingeriu o purgante durante a noite, 90% dos participantes relataram não haver distúrbio do sono (Figura 7, p=0,01).

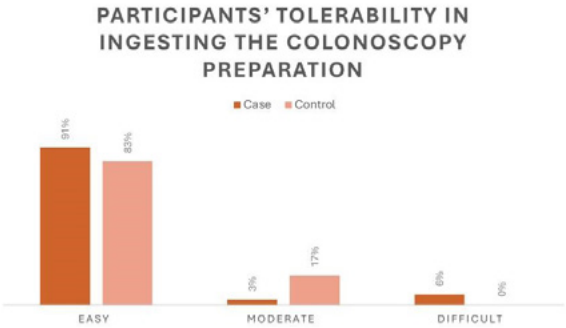


FIGURA 7 — Tolerância na ingestão de preparo intestinal

Ao investigar a prevalência de náuseas e vômitos entre os participantes, observou-se maior incidência desses sintomas no grupo dose dividida. A grande maioria dos participantes não relatou sintomas ou apenas sintomas leves. No grupo caso, aproximadamente 20% apresentaram algum grau de náusea. No grupo controle, cerca de 17% relataram náuseas leves. Entre todos os participantes, apenas um indivíduo no grupo de dose dividida apresentou síncope durante a preparação e necessitou de assistência médica. Dor abdominal, distensão abdominal e irritação anal também foram avaliadas por meio de questionários pós-procedimento. A dor abdominal foi relatada por aproximadamente 20% dos participantes que receberam o purgante na manhã do exame, enquanto cerca de 15% do grupo controle relatou algum grau de dor abdominal (p=0,31). Em relação à distensão abdominal, ambos os grupos apresentaram taxas de sintomas semelhantes (p=0,94). Para irritação anal, observou-se maior diferença entre os grupos (p=0,44); aproximadamente 21% no grupo controle relataram algum grau de sintomas anais, em comparação com cerca de 32% no grupo caso (Figura 8).

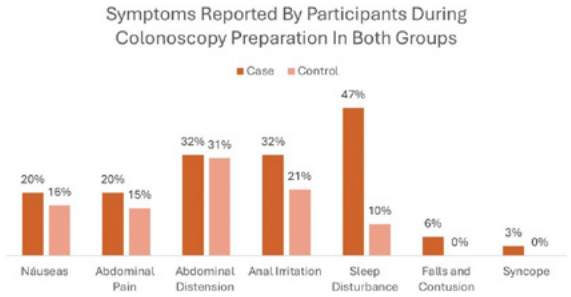


FIGURA 8 — Sintomas durante o preparo intestinal para colonoscopia

DISCUSSÃO

Vários estudos reforçaram que os regimes de preparação intestinal de dose dividida produzem melhor resultados em termos de qualidade de preparação e taxa de detecção de adenoma. Força-tarefa formada para padronizar as melhores práticas em colonoscopia reiterou que os regimes purgativos de dose dividida devem ser implementados rotineiramente em serviços que oferecem colonoscopia.[4]

Os participantes do presente estudo seguiram essa mesma tendência. Observou-se que a administração da dose purgativa no dia do exame melhorou a taxa de preparo intestinal adequado, de acordo com a avaliação subjetiva do endoscopista. No entanto, a mesma melhora não foi observada ao usar o BBPS como métrica isolada, onde menos participantes no grupo de dose dividida alcançaram pontuação ≥7 em comparação com o grupo controle.

As soluções à base de sulfato são purgantes osmóticos amplamente utilizados na preparação intestinal para colonoscopia. Além de serem fáceis de usar, eles têm contraindicações mínimas em pacientes com doença hepática, insuficiência cardíaca congestiva ou distúrbios relacionados ao desequilíbrio eletrolítico.

Outra vantagem do uso de soluções purgativas à base de sulfato de dose dividida é sua maior tolerabilidade, o que tem sido consistentemente demonstrado na prática clínica. Em estudo que avaliou a preparação da colonoscopia, o polietilenoglicol demonstrou ser mais bem tolerado do que outros métodos, como o manitol, sem diferença significativa na qualidade final da limpeza intestinal.[7]

Neste estudo, apenas a solução purgativa Picoprep® foi utilizada em 2 grupos distintos, conforme descrito anteriormente. Outros tipos de preparações intestinais, como manitol, não foram avaliados. Tanto a dose purgativa

administrada no dia anterior ao exame quanto o esquema de dose dividida foram geralmente bem tolerados. A grande maioria dos participantes não relatou sintomas ao avaliar náuseas, vômitos, dor abdominal, inchaço e irritação anal. Não houve diferença estatisticamente significativa na tolerabilidade entre os 2 regimes de preparação intestinal, embora os participantes do grupo de dose dividida tenham relatado maior facilidade em seguir as instruções e menor incidência de dor abdominal em comparação com os do grupo controle.

Outro ensaio clínico randomizado demonstrou os benefícios da preparação intestinal à base de sulfato em dose dividida. Houve aumento de 15% nas colonoscopias com excelente qualidade de preparo em comparação com as colonoscopias preparadas com dose única no dia anterior.

A administração do purgante na manhã do exame mostrou tendência à taxa mais alta de colonoscopias com excelente preparação (pontuação BBPS de 9). Um total de 9 participantes no grupo de dose dividida alcançaram excelente preparo intestinal, em comparação com 5 no grupo controle. A proporção de preparações excelentes em relação ao total foi maior no grupo de dose dividida - aproximadamente 28%, em comparação com 26% no grupo controle.

Recomenda-se que a segunda dose do purgante respeite o intervalo necessário para que o paciente seja submetido ao exame, incluindo o tempo de deslocamento até o local onde será realizada a colonoscopia. De acordo com Rex et al.[4,] o momento ideal para administrar a segunda dose é entre 3-8 h antes do procedimento.

No entanto, surge uma questão teórica: A segunda dose pode precisar ser tomada muito cedo, dependendo do horário agendado do exame. No entanto, a prática clínica tem demonstrado que essa administração precoce não impacta negativamente a eficácia do preparo intestinal, como evidenciado por baixas taxas de exames inadequados e altas taxas de intubação cecal.

Essa observação foi confirmada neste estudo. Verificou-se que a taxa de intubação cecal (ou seja, exames completos com documentação fotográfica do ceco) foi maior entre os participantes que receberam o regime de dose dividida, apesar de maior incidência de distúrbios do sono: 94% no grupo de intervenção vs. 81% no grupo controle. Este é achado relevante, pois a taxa de intubação cecal é considerada indicador-chave de qualidade na colonoscopia. Exames completos reduzem o risco de câncer colorretal de intervalo, principalmente porque exames incompletos não avaliam adequadamente o cólon direito.

Outro achado importante deste estudo refere-se à qualidade do sono. Os distúrbios do sono foram significativamente mais frequentes no grupo que recebeu a segunda dose do purgante na manhã do exame. Neste grupo, os participantes tomaram a segunda dose de Picoprep® entre às 5:00 e 7:00 h, dependendo do horário agendado do procedimento e garantindo intervalo mínimo de 3 h antes do exame. Essa interrupção do sono para ingestão de laxantes parece ser a principal razão para a qualidade do sono prejudicada observada. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao distúrbio do sono durante o preparo (p=0,01): aproximadamente 47% dos participantes do grupo intervenção relataram algum grau de distúrbio do sono, em comparação com apenas 11% no grupo controle.

No presente estudo, a RAM foi maior entre os participantes que receberam esquema de dose dividida, com a segunda dose administrada na manhã do procedimento, em comparação com aqueles que receberam o purgante apenas no dia anterior (p=0,36). Aproximadamente 22% dos participantes do grupo de intervenção tiveram adenomas entre os pólipos detectados, em comparação com cerca de 16% no grupo controle. Este estudo não analisou RAM estratificada por sexo. As descobertas no grupo de intervenção se alinham com as recomendações da mais recente Força-Tarefa Multissociedade dos EUA sobre Triagem de Câncer Colorretal, endossada pelo ACG.[4]

Apesar da tendência observada de aumento da RAM com a adição de uma segunda dose purgativa no dia do procedimento, essa diferença não atingiu significância estatística quando comparada ao grupo controle. Isso pode ser explicado, em parte, por maior taxa de abandono no grupo controle, o que reduziu seu poder estatístico e representatividade.

Outro achado importante foi o tamanho médio dos pólipos detectados em ambos os grupos. Os participantes do grupo de intervenção tinham tamanhos médios de pólipos menores do que os do grupo controle. Isso pode ser atribuído à maior proporção de preparações intestinais "excelentes" (BBPS=9) no grupo de intervenção. Esta observação é apoiada pelos achados de Repici et al.[8,] que demonstraram que as colonoscopias com escore BBPS ≥8 permitiram que os endoscopistas detectassem 100% dos pólipos maiores que 5 mm. Em contraste, nos procedimentos com BBPS <7, apenas 88% desses pólipos foram detectados. Esse achado tem implicações significativas para os resultados dos pacientes e reforça a relevância clínica da escala de Boston e da preparação intestinal de dose dividida em programas de triagem de CCR de rotina.

CONCLUSÃO

O CCR tem alta incidência e prevalência em todo o mundo, e a prevenção continua sendo a estratégia mais eficaz para reduzir seu impacto. Portanto, avaliar a qualidade dos programas de rastreamento é essencial. O preparo intestinal usando esquema purgativo de dose dividida administrado no dia anterior ao procedimento é bem apoiado pela literatura e provou ser eficaz. Neste estudo, tanto a RAM quanto a taxa de intubação cecal mostraram tendência de melhora no grupo que recebeu o esquema de dose dividida, em comparação com o grupo controle. No entanto, a alta taxa de abandono no grupo controle pode ter afetado a significância estatística desses achados. A tolerabilidade foi semelhante entre os 2 regimes, embora a preparação de dose dividida tenha sido associada a maior frequência de distúrbios do sono entre os participantes.

Contribuição dos autores

Fabricio Grenteski – Conceituação, Análise formal
Laura Mendes Lopes – Investigação, Administração de Projetos
André Montes Luz – Supervisão, Validação
Jurandir Marcondes Ribas Filho - Redação – revisão e edição, Metodologia

REFERÊNCIAS

1. Centro MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Variações mundiais no câncer colorretal. CA Câncer J Clin. 2009; 59(6):366–78. https://doi.org/10.3322/caac.20038
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Estatísticas globais de câncer 2018: estimativas GLOBOCAN. CA Câncer J Clin. 2018; 68(6):394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. Diretrizes de consenso da ESMO para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático. Ann Oncol. 2016; 27(8):1386–422. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235
4. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, et al. Indicadores de qualidade para colonoscopia. Am J Gastroenterol. 2015; 110(1):72–90. https://doi.org/10.1038/ajg.2014.385
5. Keswani RN, Crockett SD, Calderwood AH, Gupta S, Burke CA, Lieberman D, et al. Diretriz da American Cancer Society para rastreamento de câncer colorretal 2021. CA Câncer J Clin. 2021; 71(3):254–81. https://doi.org/10.3322/caac.21614
6. Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Sinais vitais: rastreamento, incidência e mortalidade do câncer colorretal - Estados Unidos, 2002–2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011; 60(26):884–9.
7. De Britto MAP, Fillmann LS, Seabra MK, Filmann HS, Fillmann EEP, Parizotto JFB. Estudo Comparativo entre Manitol e Polietilenoglicol no Preparo Intestinal para Colonoscopia. Rev Bras Coloproctol. 2009; 29(2):226–232. https://doi.org/10.1590/S0101-98802009000200010
8. Repici A, Cestari R, Annese V, De Angelis C, Malesci A, Anderloni A, et al. Escala de preparação intestinal de Boston e detecção de pólipos. Endoscopia. 2012; 44(7):639–44. https://doi.org/10.1055/s-0032-1309384

BioSCIENCE Artigo Original
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00025

Avaliação da aplicabilidade dos critérios de tóquio para pacientes com indicação de colecistectomia

Evaluation of the applicability of the tokyo criteria for patients with indication for cholecystectomy

Guilherme Andrade Coelho[1], Bernardo Huçulak Melo[1], Maria Eduarda Barcik Lucas de Oliveira[1], Bruna Corchak da Silva[1]

RESUMO

Introdução: Colecistite aguda caracteriza-se pela inflamação aguda da vesícula biliar, geralmente decorrente da obstrução das vias biliares. Os principais sintomas incluem dor abdominal no quadrante superior direito, náuseas, vômitos e febre. O diagnóstico é frequentemente baseado nos Critérios de Tóquio, que consideram indicadores clínicos, laboratoriais e de imagem.

Objetivo: Avaliar a sensibilidade, especificidade e acurácia dos Critérios de Tóquio de 2018 para o diagnóstico de colecistite aguda.

Método: Análise retrospectiva de 825 prontuários de pacientes submetidos à colecistectomia. Foram analisados sinais e sintomas na admissão, exames laboratoriais e de imagem, além do resultado anatomopatológico do espécime cirúrgico.

Resultado: O sintoma mais comum foi dor do quadrante superior direito. Leucocitose foi observada em 35,70% dos casos e elevação da proteína C reativa em 69,70%. Ultrassonografia foi o exame de imagem mais solicitado, com colelitíase como achado mais frequente. A análise anatomopatológica revelou 19,90% de casos agudos e 80,10% crônicos. Os Critérios de Tóquio de 2018 demonstraram sensibilidade de 77,40%, especificidade de 58,40% e acurácia de 66,10% para o diagnóstico de colecistite aguda.

Conclusão: Os Critérios de Tóquio de 2018 demonstraram utilidade no diagnóstico de colecistite aguda, com sensibilidade satisfatória. No entanto, a especificidade indica alguma imprecisão na exclusão de casos que não são de colecistite aguda. A acurácia global é aceitável para a classificação da presença ou ausência da condição.

PALAVRAS-CHAVE: Colecistite aguda. Colelitíase. Guia de prática clínica. Diagnóstico. Sensibilidade. Especificidade.

Mensagem Central

Colecistite aguda é condição inflamatória da vesícula biliar e é uma das principais causas de abdome agudo e hospitalização. A distinção entre quadros crônicos e agudos é fundamental, especialmente para orientar condutas clínicas adequadas. Nesse contexto, os Critérios de Tóquio 2018 surgem como ferramenta auxiliar na suspeita e diagnóstico da colecistite aguda, por meio da avaliação de 3 categorias de sinais: A (inflamação local), B (sinais sistêmicos de inflamação) e C (achados de imagem).

Perspectiva

O diagnóstico de colecistite aguda, assim como sua diferenciação em relação à colecistite crônica pode representar desafios. Nesse sentido, a análise da eficácia dos critérios diagnósticos é essencial para avaliar sua aplicabilidade e confiabilidade na prática médica. O uso dos Critérios de Tóquio de 2018 sugere que há capacidade aceitável de se classificar corretamente a presença ou ausência da doença, configurando-se como ferramenta útil na prática clínica.

ABSTRACT

Introduction: Acute cholecystitis is characterized by acute inflammation of the gallbladder, usually resulting from biliary obstruction. The main symptoms include right upper quadrant abdominal pain, nausea, vomiting, and fever. Diagnosis is often based on the Tokyo Criteria, which consider clinical, laboratory, and imaging indicators.

Objective: To evaluate the sensitivity, specificity, and accuracy of the 2018 Tokyo Criteria for the diagnosis of acute cholecystitis.

Method: Retrospective analysis of 825 medical records of patients undergoing cholecystectomy. Signs and symptoms at admission, laboratory and imaging tests, and the pathological results of the surgical specimen were analyzed.

Result: The most common symptom was right upper quadrant pain. Leukocytosis was observed in 35.70% of cases, and elevated C-reactive protein in 69.70%. Ultrasonography was the most frequently requested imaging test, with cholelithiasis as the most frequent finding. Pathological analysis revealed 19.90% acute cases and 80.10% chronic cases. The 2018 Tokyo Criteria demonstrated a sensitivity of 77.40%, a specificity of 58.40%, and an accuracy of 66.10% for the diagnosis of acute cholecystitis.

Conclusion: The 2018 Tokyo Criteria demonstrated usefulness in the diagnosis of acute cholecystitis, with satisfactory sensitivity. However, the specificity indicates some inaccuracy in excluding cases other than acute cholecystitis. Overall accuracy is acceptable for classifying the presence or absence of the condition.

KEYWORDS: Acute cholecystitis. Cholelithiasis. Clinical practice guideline. Diagnosis. Sensitivity. Specificity.

[1]*Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;*

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Programa de iniciação científica PIBIC/CNPq. | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: bruna.corchak@gmail.com | Editor Associado: Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas

Como citar:
Coelho GA, Melo BH, de Oliveira MEBL, da Silva BC. Avaliação da aplicabilidade dos critérios de tóquio para pacientes com indicação de colecistectomia. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00024

INTRODUÇÃO

A colecistite aguda (CA) é condição que envolve a inflamação súbita da vesícula biliar. Em 90-95% dos casos está relacionada à obstrução do ducto cístico, principalmente por colelitíase. Na presença do cálculo biliar, o quadro clínico denomina-se colecistite aguda calculosa.[1] Os fatores de risco para cálculos biliares incluem sexo feminino, obesidade, genética, exposição hormonal (principalmente ao estrogênio) e multiparidade.[2-5] A inflamação também pode ocorrer na ausência de cálculos, caracterizando colecistite aguda alitiásica. Essa condição ainda pode ser classificada como crônica (CC), sendo resultante de episódios recorrentes de CA.[6]

O quadro clínico envolve dor no quadrante superior direito, febre, náuseas e vômitos. Durante o exame físico, é comum identificar o sinal de Murphy.[1,7] Em 25% dos casos, após 24h de seu início, a vesícula é palpável.[8] No contexto clínico, é importante distinguir a dor decorrente da colelitíase daquela associada à CA, bem como fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de abdome agudo como apendicite aguda, úlcera péptica perfurada, entre outras.[3,9] CA é uma das principais causas de abdome agudo e hospitalização em todo o mundo; portanto, é essencial conduzir avaliação que leve em consideração os sinais de inflamação local e exames laboratoriais e radiológicos.[10,11]

O diagnóstico é estabelecido por meio da ultrassonografia abdominal, exame padrão-ouro na detecção de cálculos biliares, sendo ela preferencial.[12,13] No manejo clínico CT18 é forma de auxiliar profissionais na tomada de decisão em relação à doença. Considera 3 variáveis (A, B e C), sendo A quadro com sinais de inflamação local (sinal de Murphy e/ou dor/sensibilidade/massa em hipocôndrio direito); B sinais sistêmicos de inflamação (febre e/ou PCR elevada e/ou leucocitose); e C achados de imagem compatíveis com CA. A suspeita é levantada quando há pelo menos 1 item no critério A e 1 no B; já o diagnóstico é definitivo quando são preenchidos todos os critérios (A, B e C).[14]

Gold-standard para o tratamento da CA é a colecistectomia videolaparoscópica.[2,3] Ela se destaca em comparação com à laparotomia, devido à redução do tempo de recuperação, dor pós-operatória e complicações infecciosas.[15] Na ausência de tratamento adequado, entre as possíveis complicações estão a perfuração da vesícula, peritonite biliar, abscesso pericolecístico e fístula biliar.[2,3]

O presente estudo teve por objetivo verificar a sensibilidade, especificidade e dos critérios diagnósticos da CA conforme CT18, bem como avaliar as diferenças clínicas, laboratoriais e de imagem entre CA e CC.

MÉTODO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil sob número 6.082.824. As identidades dos participantes foram e continuarão sendo protegidas em conformidade com as diretrizes estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Ele consiste em coorte retrospectiva, com a coleta de dados provenientes de 825 prontuários eletrônicos. Foram incluídos todos os submetidos à colecistectomia pelo serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil, no período entre janeiro de 2019 a janeiro de 2021. Os casos sem diagnóstico anatomopatológico de colecistite foram excluídos.

Foram coletadas informações sobre presença de dor no quadrante superior direito, defesa abdominal, náuseas/vômitos e sinal de Murphy. Também se realizou a análise dos exames laboratoriais, que incluiu a contagem de leucócitos, os valores de PCR, bastonetose, níveis de TGO, TGP, amilase, lipase e gamaGT. Além disso, foram considerados exames de imagem e resultados anatomopatológicos.

A amostra foi dividida de acordo com o resultado anatomopatológico em CA e CC. Todas as variáveis foram analisadas em ambos grupos, e os dados coletados foram tabulados e avaliados de acordo com os CT18. O critério "febre", contemplado pelos CT18, foi excluído por dificuldade da sua obtenção nos prontuários analisados.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.29.0. Variáveis quantitativas foram descritas por percentual. O teste de Wald foi usado para avaliar a significância das variáveis e a medida de associação estimada foi a Odds Ratio com intervalos de confiança de 95% (IC95%). A qualidade dos critérios diagnósticos, na predição do resultado do anatomopatológico (padrão-ouro), foi analisada estimando-se valores de sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivos e negativos. Para os cálculos de valores preditivos foi considerada a prevalência de CA estimada pela amostra do estudo. Em todos os testes estatísticos valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

RESULTADO

Foram coletados dados de 825 prontuários eletrônicos de pacientes submetidos à colecistectomias no hospital. No entanto, 20 foram excluídos devido à falta de conformidade com os critérios de inclusão do CT18. Assim, a análise foi conduzida com total de 805 pacientes. A via laparotômica foi o acesso mais utilizado, correspondendo a 84,30% dos casos (n=674), enquanto a laparoscópica em 15,80% (n=126). No estudo 160 pacientes foram diagnosticados com CA (19,90%) e 645 com CC (80,10%), a partir do resultado anatomopatológico.

Segundo os dados do CT18 já referidos, o critério A corresponde aos sinais de inflamação local; B aos sinais sistêmicos mediados pela inflamação; e C aos achados de imagem compatíveis com CA.

Quanto ao critério A, 98,70% relataram dor na região do quadrante superior direito do abdome, o sinal de Murphy positivo em 35,80%, e defesa abdominal em apenas 2,60%. É relevante destacar que 100% dos pacientes avaliados tiveram alteração no critério A. Houve significância estatística ($p<0,001$) para o sinal de Murphy, pois foi positivo em 49,30% dos com CA, enquanto nos

com CC, o percentual foi de 29,60% (OD 2,31, 1,54 - 3,48, Tabela 1). Quando esse critério foi avaliado em relação ao resultado anatomopatológico, todos com CA apresentaram alterações, resultando em sensibilidade de 100%, especificidade de 0% e acurácia geral de 31,30%, o que indica desempenho geral insatisfatório desse critério no diagnóstico de CA (Tabela 2).

Ao analisar o critério B, observou-se que 62,80% apresentou contagem de leucócitos na faixa da normalidade (3.600 a 11.000/mm3), 35,70% leucocitose (leucócitos >11.000/mm3) e 1,50% leucopenia (leucócitos <3.600/mm3). A análise estatística dos dados referentes ao critério B revelou que a leucocitose teve probabilidade 2,93 vezes maior de ocorrer em casos de CA em comparação com os casos de CC. Em 69,70% a PCR, esteve alterada. Os resultados indicaram que a elevação foi mais prevalente na CA (82,80%) do que na CC (59,50%, p0,001). A variável febre foi excluída da análise. O critério B, mostrou-se alterado em 54,90%. Pouco mais de 75% dos com CA apresentaram alterações no critério B, ao passo que na CC, somente 43% (Tabela 1). Ao avaliar o critério B, a sensibilidade obtida foi de 75,30%, a especificidade de 57% e a acurácia geral de 63,8% (Tabela 2).

Em relação ao critério C, 99,20% dos casos apresentaram alterações em exame de imagem. Ultrassonografia abdominal foi utilizada em 80,80% (n=516), sendo a exame mais comum. Quanto aos resultados dos exames de imagem, litíase foi identificada em 85,60%, seguida de outros achados (27,70%) e espessamento (21,90%, Tabela 1). O critério C apresentou alta sensibilidade (99,30%), baixa especificidade (0,80%) e acurácia geral de 23,90% (Tabela 2). O achado de espessamento da vesícula biliar em exame de imagem revelou-se altamente significativo (p < 0,001), com OR de 8,69 (5,58 – 13,5, Tabela 1).

Considerando-se a combinação de critérios, como sugerem os CT18, a soma dos critérios "A+B" mostrou alteração em 56,40% dos casos, enquanto "A+B+C", 56,10% (tabela 1). Quando analisados de maneira conjunta em relação ao resultado AP, os critérios "A+B" se mostraram sensíveis (76,40%), especificidade de 56,90% e acurácia geral de 64,80% (Tabela 2). Os resultados revelam associação notável, com OR de 4,29 (2,66 - 6,91, p < 0,001). Nesse contexto, 76,40% dos casos de CA, enquadrou-se em ambos critérios com base anatomopatológica, enquanto nos com CC o percentual foi de 43,10% (Tabela 1). Já ao analisar os critérios "A+B+C" em relação ao AP, a sensibilidade obtida foi de 77,40%, especificidade de 58,40% e acurácia geral de 66,10% (Tabela 2). Os resultados destacam associação ainda mais significativa ao associarem-se os 3 critérios (OR 4,82, 2,93 - 7,90, p < 0,001). Assim sendo, observou-se alterações na soma dos critérios "A+B+C" em 77,40% dos pacientes diagnosticados com CA, enquanto com CC esse percentual foi de 41,60% (Tabela 1).

Outros achados laboratoriais foram analisados. Os marcadores hepáticos TGO e TGP estavam alterados em [4]3,70% e 52,40%, respectivamente; gamaGT, 64,60%; enzimas pancreáticas, 49,10% na lipase e 27,40% na amilase; bastonetose alterada em apenas 7,10%; TGO, TGP e lipase, identificadas por OR de 0,41 (0,25 - 0,69), 0,43 (0,26 - 0,70) e 0,45 (0,27 - 0,75) respectivamente. Logo, é possível deduzir que a CC apresenta associação

TABELA 1 — Variáveis dos Critérios de Tóquio (CT18) e somatória de A+B e A+B+C em relação aos resultados anatomopatológicos

			Todos	Colecistite crônica	Colecistite aguda		
Critério	Variável	Classif.	n (%)	n vs. CC	n (% vs. CA)	p*	OR (IC95%)
A	Dor QSD (n=453)	Não	6 (1,30%)	4 (1,30%)	2 (1,40%)	0,916	0,91 (0,17 - 5,04)
		Sim	447 (98,70%)	307 (98,70%)	140 (98,60%)		
	Murphy+ (n=453)	Não	291 (64,20%)	219 (70,40%)	72 (50,70%)	<0,001	2,31 (1,54 - 3,48)
		Sim	162 (35,80%)	92 (29,60%)	70 (49,30%)		
	Defesa abdominal (n=453)	Não	441 (97,80%)	305 (98,10%)	136 (95,80%)	0,168	2,24 (0,71 - 7,08)
		Sim	12 (2,60%)	6 (1,60%)	6 (4,20%)		
	Critério A Alterado (n=453)	Não	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	-	-
		Sim	453 (100%)	311 (100%)	142 (100%)		
B	Leucócitos (n=395)	<3600	6 (1,50%)	183 (73,50%)	71 (48,60%)	<0,001	2,93 (1,91 - 4,5)
		3600-11000	248 (62,80%)	183 (73,50%)	71 (48,60%)		
		>11000	141 (35,70%)	66 (26,50%)	75 (51,40%)		
	PCR (n=198)	<1	60 (30,30%)	45 (40,50%)	15 (17,20%)	0,001	3,27 (1,67 - 6,42)
		>1	138 (69,70%)	66 (59,50%)	72 (82,80%)		
	Critério B Alterado (n=395)	Não	178 (45,10%)	107 (40,90%)	36 (27,70%)	<0,001	4,06 (2,58 - 6,37)
		Sim	217 (54,90%)	154 (59,10%)	110 (75,30%)		
C	Litíase (n=575)	Não	83 (14,40%)	56 (12,90%)	27 (19,30%)	0,062	0,62 (0,37 - 1,02)
		Sim	492 (85,60%)	377 (87,10%)	113 (80,70%)		
	Espessamento (n=575)	Não	449 (78,10%)	384 (88,30%)	65 (46,40%)	<0,001	8,69 (5,58 - 13,5)
		Sim	126 (21,90%)	51 (11,70%)	75 (53,60%)		
	Outro achado (n=575)	Não	416 (72,30%)	327 (75,20%)	89 (63,60%)	0,008	1,74 (1,15 - 2,61)
		Sim	159 (27,70%)	108 (24,80%)	51 (36,40%)		
	Critério C Alterado (n=618)	Não	5 (0,80%)	4 (0,80%)	1 (0,70%)	0,855	1,23 (0,14 - 11,08)
		Sim	618 (99,20%)	469 (99,20%)	144 (99,3%)		
A+B	Alterado (n=349)	Não	152 (43,60%)	119 (59,40%)	33 (32,60%)	<0,001	4,29 (2,93 - 7,90)
		Sim	197 (43,60%)	82 (40,60%)	107 (76,40%)		
A+B+C	Alterado (n=330)	Não	145 (43,90%)	115 (58,40%)	30 (22,60%)	<0,001	4,82 (2,93 - 7,90)
		Sim	185 (56,10%)	82 (41,60%)	103 (77,40%)		

QSD=quadrante superior direito do abdome; *=modelo de regressão logística univariado e teste de Wald, p < 0,05

CC BY

TABELA 2 — Sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivos e negativos dos critérios A, B e C e da somatória de A+B e A+B+C

Parâmetro	A	B	C	A+B	A+B+C
Sensibilidade (IC95%)	100% (-)	75,30% (68,4% - 82,3%)	99,30% (98% - 100%)	76,40% (69,4% - 83,5%)	77,40% (70,3% - 84,5%)
Especificidade (IC95%)	0,00% (-)	57,00% (50,9% - 63,2%)	0,80% (0,2% - 1,7%)	56,90% (50,2% - 63,7%)	58,40% (51,5% - 65,3%)
Acurácia (IC95%)	31,30% (-)	63,80% (59,1% - 68,5%)	23,90% (20,6% - 27,3%)	64,80% (59,7% - 69,8%)	66,10% (61,0% - 71,2%)
VP+ (IC95%)	19,90% (-)	30,30% (26,9% - 34,1%)	19,90% (19,7% - 20,2%)	30,60% (26,9% - 34,6%)	31,60% (27,7% - 35,8%)
VP- (IC95%)	- (-)	90,30% (87,3% - 92,6%)	83,20% (35,7% - 98,8%)	90,70% (87,6% - 93,1%)	91,20% (88,1% - 93,6%)

TABELA 3 — Variáveis laboratoriais e sintomas em relação ao resultado do exame anatomopatológico

Variável	Classificação	Todos n (%)	Colecistite crônica n (%)	Colecistite aguda n (%)	p*	OR (IC95%)
Vômitos (n=607)	Não	348 (57,30%)	288 (63,00%)	60 (40,00%)	<0,001	2,56 (1,75 - 3,73)
	Sim	259 (42,70%)	169 (37,00%)	90 (60,00%)		
Náusea (n=607)	Não	330 (54,40%)	279 (61,10%)	51 (34,00%)	<0,001	3,04 (2,07 - 4,48)
	Sim	277 (45,60%)	178 (38,90%)	99 (66,00%)		
Bastonetes (n=378)	Não alterado	351 (92,90%)	269 (96,60%)	122 (85,50%)	0,001	4,46 (1,90 - 10,5)
	Alterado	27 (7,10%)	8 (3,40%)	19 (13,50%)		
TGO (n=284)	Não alterado	160 (56,30%)	97 (48,50%)	63 (69,50%)	0,001	0,41 (0,25 - 0,69)
	Alterado	124 (43,70%)	92 (51,40%)	32 (30,50%)		
TGP (n=188)	Não alterado	137 (47,30%)	70 (40,10%)	67 (60,30%)	0,001	0,43 (0,26 - 0,70)
	Alterado	151 (52,40%)	109 (60,20%)	42 (39,30%)		
Amilase (n=277)	Não alterado	201 (72,60%)	124 (70,10%)	77 (72,00%)	0,221	0,70 (0,39 - 1,24)
	Alterado	76 (27,40%)	54 (29,80%)	22 (22,90%)		
Lipase (n=281)	Não alterado	143 (50,90%)	64 (43,90%)	79 (64,40%)	0,002	0,45 (0,27 - 0,75)
	Alterado	138 (49,10%)	82 (56,10%)	37 (36,60%)		
GamaGT (n=277)	Não alterado	98 (35,40%)	62 (34,40%)	36 (37,10%)	0,658	0,89 (0,53 - 1,49)
	Alterado	179 (64,60%)	118 (65,60%)	61 (62,90%)		

*Modelo de regressão logística univariado e teste de Wald, p<0,05

mais pronunciada com a alteração dessas enzimas em comparação com a CA. Por outro lado, entre os diagnosticados com CC, 3,40% apresentavam níveis elevados de bastonetes, enquanto no grupo CA, esse percentual aumentou significativamente (p = 0,001) para 13,50%. Essa diferença resultou em OR de 4,46 (1,90 - 10,5), indicando que a CA está mais fortemente associada aos níveis anormais de bastonetes em comparação com a CC (Tabela 3).

Acerca dos sintomas, vômito (42,70%) foi quase igual às náuseas (45,60%); 280 indivíduos (46,10%) não relataram nenhum sintoma; nos com CC, 37% tiveram vômitos e CA, 60%. Foi encontrada associação significativa entre vômitos e o tipo de colecistite apresentada (p<0,001). O valor de OR foi de 2,56 (1,75 - 3,73), indicando que a CA está mais associada à presença de vômitos do que a CC. Já em relação à náusea, mostrou-se associação positiva (p < 0,001), resultando em OR de 3,04 (2,07 - 4,48). Portanto, pode-se inferir que os sintomas de náuseas e vômitos são mais prevalentes em pacientes diagnosticados com CA quando comparados aos casos de CC (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Apesar de a colecistectomia videolaparoscópica ser o padrão-ouro para o tratamento definitivo da CA, a maioria (84,30%) das colecistectomias realizadas foi laparotômica. A discrepância desse dado em relação ao padrão-ouro estabelecido - colecistectomia videolaparoscópica - pode estar associada à limitação no acesso à tecnologia no sistema de saúde público brasileiro, bem como à escassez de ênfase na capacitação em videolaparoscopia.

Em sua forma isolada, o sinal de Murphy foi positivo em 49,30% dos pacientes com CA e 29,60% com CC, totalizando 35,80% dos pacientes analisados. O estudo demonstrou que apesar do sinal de Murphy ter pouca relevância no contexto geral, ele está mais fortemente associado ao quadro de CA (OD de 2,31). Já a dor no quadrante superior direito ocorreu em 98,70% do total, sem diferenças significativas entre os grupos com CA e CC (p=0,916). De forma geral, o critério A isoladamente não se demonstrou significativo para o diagnóstico de CA.

Observou-se que 35,70% dos pacientes apresentaram leucocitose, com probabilidade 2,93 vezes maior de ocorrer em casos de CA do que CC. A elevação da PCR foi encontrada em mais de 82% dos casos de CA. Os resultados enfatizam a importância e a eficácia das variáveis do critério B na Classificação de Tóquio. A ausência da variável febre, elemento do critério B, decorreu devido ao banco de dados ter registros de temperatura apenas quando exista relato de febre aferida ou hipertermia confirmada na internação. Isso resultou na ausência de informações na maioria dos prontuários.

No presente estudo, 99,30% dos pacientes apresentaram exames de imagem com alterações. Não houve associação estatisticamente significativa entre os achados de imagem e a diferenciação entre CA e CC (p=0,855). No entanto, somente o achado de espessamento da vesícula biliar, presente em 21,90% dos casos, revelou-se significativo para o diagnóstico de CA (OR 8,69). Esses resultados enfatizam a relevância do espessamento da vesícula biliar como marcador diferencial entre os 2 tipos de colecistite. Deve-se levar em consideração que os achados de imagem podem variar de acordo com o aparelho de ultrassonografia, operador e critérios utilizados. Ainda, é importante ressaltar que ela é recomendada como o método diagnóstico de primeira escolha para avaliação morfológica de CA (Recomendação 1, nível C).[14]

Neste estudo, o diagnóstico confirmatório para CA (critérios A+B+C) em relação aos casos confirmados por meio do estudo anatomopatológico revelou sensibilidade de 77,40%, especificidade de 58,40% e acurácia geral de 66,10%. Assim, conclui-se que a combinação dos 3 critérios oferece desempenho razoável na detecção de CA, apresentando maior probabilidade de acerto diagnóstico quando comparado aos critérios isolados, ou ainda, com a junção dos critérios A+B.

Adicionalmente, achado estatisticamente significativo - apesar da escassez de evidências na literatura que o sustentem - diz respeito aos níveis de TGO e TGP. As alterações laboratoriais desses marcadores demonstraram maior associação à CC. No mesmo sentido, a presença prévia de elevação nos níveis de lipase é correlacionada à CC; logo, paciente sem lipase alterada possui risco relativo menor de possuir CA (36,60%) em comparação com CC (56,10%). Embora CA possa resultar na elevação nos níveis de lipase e amilase, estes 2 valores estão comumente associados a qualquer inflamação pancreática, não sendo específicos para o diagnóstico de CA.[1] Ademais, foi constatado que apenas 13,50% dos casos de CA apresentaram alterações em bastonetes, apesar de essa variável ter sido estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Bastonetose foi mais prevalente na CA do que CC (OR 4,46), bem como náuseas e/ou vômitos (OR 2,56).

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que os Critérios de Tóquio de 2018 demonstraram boa sensibilidade para o diagnóstico da CA, embora sua especificidade tenha sido relativamente baixa; ainda assim, a acurácia global observada sugere que esses critérios possuem capacidade aceitável de classificar corretamente a presença ou ausência da doença, configurando-se como ferramenta útil na prática clínica. Secundariamente, outros dados não inclusos no CT18 podem auxiliar no diagnóstico de CA, tais como presença de náuseas ou vômitos e achado de espessamento da vesícula biliar em ultrassonografia.

Contribuição dos autores

Guilherme Andrade Coelho – Conceituação, Investigação
Bernardo Huçulak Melo – Metodologia,
Maria Eduarda Barcik Lucas de Oliveira - Supervisão
Bruna Corchak da Silva – Conceituação, Redação (esboço original)

REFERÊNCIAS

1. Gallaher JR, Charles A. Acute cholecystitis: a review. JAMA. 2022;327(10):965–75. https://doi.org/10.1001/jama.2022.2350
2. Hermógenes TCS, Baldo BGDF, Mariano BG, Oliveira CS, Ribeiro GFC, Martins JVF, et al. Colecistite aguda - uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, classificação, tratamento, prognóstico e complicações. Braz J Health Rev. 2023;6(5):20288–303. https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-074
3. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):15–26. https://doi.org/10.1007/s00534-006-1152-y
4. Naufel Junior CR, Coelho GA, Peixoto IL, Araújo KWCS. Manejo da colelitíase e da colecistite aguda. In: Lopes AC, José FF, Vendrame LS, eds. PROTERAPÊUTICA Programa de Atualização em Terapêutica: Ciclo 10. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2022. p. 71–100. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1).
5. Vasconcellos LAS, Machado CS, Moreira FAV, Oliveira GH, Menezes LC, Senssulini VL, et al. Colecistite aguda: aspectos clínicos e manejo terapêutico. Braz J Dev. 2022;8(10):68667–78.
6. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison: Medicina Interna. 16th ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. https://doi.org/10.34117/bjdv8n10-240
7. Souza YA, Esteves LAB, Canat BOR, Canato GR, Goularte PS, Bueno SM. Litíase na vesícula biliar e os cálculos intra-hepáticos. Rev Corpus Hippocraticum. 2022;1(1).
8. Santos JS, Sankarankutty AK, Júnior WS, Kemp R, Módena JLP, Júnior JE, et al. Colecistectomia: aspectos técnicos e indicações para o tratamento da litíase biliar e das neoplasias. Medicina (Ribeirão Preto). 2008;41(4):449–64.
9. Bonadiman A, Basaglia P, Fava CD, De Jesus IPA. Conduta atual na colecistite aguda. Rev Uningá. 2019;56(3):60–7.
10. Grundmann R, Petersen M, Lippert H, Meyer F. Das akute (chirurgische) Abdomen – Epidemiologie, Diagnostik und allgemeine Prinzipien des Managements. Z Gastroenterol. 2010;48(6):696–706.
11. Lemos LN, Tavares RMF, Donadelli CAM. Perfil epidemiológico de pacientes com colelitíase atendidos em um ambulatório de cirurgia. Rev Eletr Acervo Saúde. 2019;(28):e947.
12. Maya MC, Freitas R, Pitombo M, Ronay A. Colecistite aguda: diagnóstico e tratamento. Rev Hosp Univ Pedro Ernesto. 2022;8(1).
13. Nunes EC, Rosa RS, Bordin R. Hospitalizations for cholecystitis and cholelithiasis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2016;29(2):77–80. https://doi.org/10.1590/0102-6720201600020003
14. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018;25(1):41–54. https://doi.org/10.1002/jhbp.515
15. Castro PMV, Akerman D, Munhoz CB, Sacramento ID, Mazzurana M, Alvarez GA. Laparoscopic cholecystectomy versus minilaparotomy in cholelithiasis: systematic review and meta-analysis. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2014;27(2):148–53. https://doi.org/10.1590/S0102-67202014000200013