

VOL. 68 N.º 71 - OUTUBRO 2026 - EDIÇÃO EXTRA - PARTE 1

REVISTA GOIANA DE MEDICINA

ISSN: 0034-9585

DÓI: 10.63162/v68n712026



**XXXVIII
ECAM**

CIP - Brasil - Catalogação na Fonte
Dartony Diocen T. Santos CRB-1 (1º Região)3294

R454 Revista Goiana de Medicina. / Associação Médica de Goiás..
V.68, n.71. – Goiânia: D&D Comunicação Ltda, 2026

137p. : il. (Outubro - Edição Extra)
ISSN: 0034-9585

1.Artigo. 2. Doenças. 3. Procedimentos. 4. Cirurgias. 5. Medicina. I.Título.

CDU: 616(52)

Impresso no Brasil
Printed in Brazil – 2026

Índice para catalogo sistemático:

CDU: 616(52)

REVISTA GOIANA DE MEDICINA

Órgão oficial de divulgação da Associação Médica de Goiás, Academia Goiana de Medicina e
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.
Distribuição: dirigida e gratuita à classe médica de Goiás e do Brasil.

EDITORES - CHEFES

*Nilzio Antônio da Silva
Waldemar Naves do Amaral*

HOMENAGEM EDITORIAL PÓSTUMA

Joffre Marcondes de Rezende

PRESIDENTE DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA DE GOIÁS

Rui Gilberto Ferreira

PRESIDENTE DA ACADEMIA GOIANA DE MEDICINA

José Reinaldo do Amaral

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFG

Waldemar Naves do Amaral

CORPO EDITORIAL

*Alexandro Ostermaier Lucchetti
Anis Rassi Júnior
Antônio Fernando Carneiro
Celmo Celso Porto
Edna Regina Silva Pereira
Frederico Barra de Moraes
Heitor Rosa
José Reinaldo do Amaral
Juarez Antônio de Souza
Marcelo Fouad Rabahi
Marcos Pereira de Ávila
Maria Auxiliadora do Carmo
Mário Aprobato
Mariza Martins Avelino
Melissa Ameloti Gomes Avelino Ferri
Rui Gilberto Ferreira
Salvador Rassi
Sandro da S. Reginaldo
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza*



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DE GOIÁS:

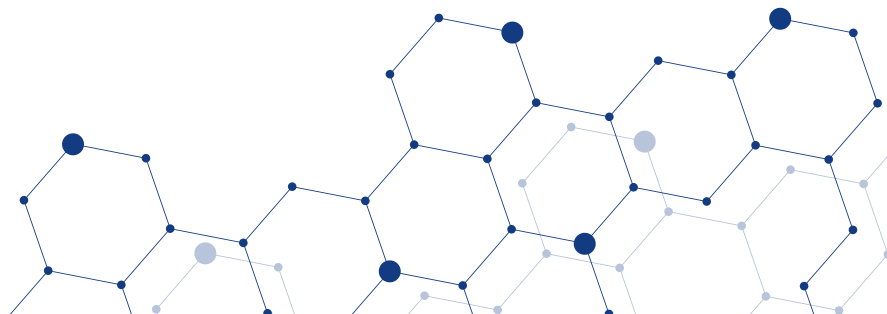
Ana Paula Machado, Jornalista.
Av. Portugal, nº 1.148, Ed. Ôrion Business & Health
Complex, 15º andar,
Setor Marista, Goiânia-GO, CEP: 74.150-030
(62) 3285-6111 | comunicacao@amg.org.br



D&D COMUNICAÇÃO

RUA 27-A Nº 142 - SETOR AEROPORTO

DIAGRAMAÇÃO: Lethicia Serrano



REGRAS PARA PUBLICAÇÃO

A revista publicará:

1. Artigos originais completos sejam prospectivos, experimentais ou retrospectivos.
2. Relatos de casos de grande interesse desde que bem documentados clínica e laboratorialmente.
3. Números especiais com anais, coletâneas de trabalhos apresentados em congressos e suplementos com trabalhos versando sobre tema de grande interesse.
4. Artigos de revisão, inclusive meta-análises e comentários editoriais, a convite, quando solicitados a membros do conselho editorial.

PROCESSAMENTO

Todo material enviado será analisado pelo Corpo Editorial da revista composto pelo: editores da revista, conselho editorial, editores associados, colaboradores e adjuntos; sendo vetado a identificação aos revisores dos autores ou do serviço onde os trabalhos foram desenvolvidos, assim como os revisores não serão identificados pelos autores, exceto quando solicitados por aqueles. Ao recebimento os artigos serão datados e codificados sendo seus autores comunicados do recebimento. Os artigos que não preencherem as normas editoriais serão rejeitados neste estágio. Aqueles que estiverem de acordo serão enviados a dois revisores indicados pelo Editor. Os autores serão informados sobre a aceitação e das modificações eventualmente sugeridas pelo Corpo Editorial. Quando modificações forem solicitadas os autores deverão retornar o trabalho corrigido dentro de 15 dias, devendo justificar se alguma sugestão não for aceita.

DIREITOS AUTORAIS (COPYRIGHT)

É uma condição de publicação em que os autores transferem os direitos autorais de seus artigos, dessa maneira, o material publicado passa a ser propriedade da Associação Médica do Estado de Goiás (AMG-GO), Academia Goiana de Medicina, Faculdade de Medicina (UFG), podendo ser reproduzido com sua anuência. A transferência dos direitos autorais à revista não afeta os direitos de patente ou acordos relacionados aos autores. As figuras, fotos ou tabelas de outras publicações podem ser reproduzidas, desde que autorizadas pelo proprietário.

ASPECTOS ÉTICOS

O Corpo Editorial segue os princípios da Declaração de Helsinki e recomendamos que os autores dos artigos enviados obedeçam à comissão ética e preencham os requerimentos reguladores e legais para experiências em seres humanos com drogas, incluindo consentimento informado, de acordo com os procedimentos necessários em sua instituição ou país. Toda informação do paciente deve ser anônima, em particular, checar se o número de identificação e o nome da paciente foram retirados das fotos. Para maiores detalhes acessar o site da comissão de ética e pesquisa (<http://www.datasus.gov.br/conselho/comissoes/etica/conep.htm>).

AUTORIDADE E RESPONSABILIDADE

O conteúdo intelectual dos trabalhos é de total responsabilidade de seus autores. O Corpo Editorial não assumirá qualquer responsabilidade sobre as opiniões ou afirmações dos autores. Todo esforço será feito pelo Corpo Editorial para evitar dados incorretos ou imprecisos. O número de autores deve ser limitado em seis.

SUBMISSÃO DOS ARTIGOS

Os autores enviarão cópias juntamente com jogos de figuras, fotos ou tabelas e manter uma cópia para referência. O texto deve identificar um autor como correspondente para onde serão enviadas as notificações da revista. Deverá conter nome completo, instituição, unidade, departamento, cidade, estado, País, link para CV Lattes, número ORCID de todos os autores e endereço completo, telefone e email do responsável pelo trabalho. Os trabalhos devem ser enviados para o email comunicacao@amg.org.br.

APRESENTAÇÃO

Os artigos devem ser digitados em espaço duplo e devem conter os seguintes tópicos:

Título (português e inglês), resumo (português e inglês), introdução, métodos, resultados, discussão, agradecimentos e referências. Cada tópico deve ser iniciado em uma nova página. Os relatos de casos devem ser estruturados em: resumo, introdução, relato de caso, discussão, conclusão e referências. A primeira página deve incluir: título, primeiro e último nome dos autores e sua filiação, títulos (não mais que 20 letras), palavras chaves (5-8) e o endereço de email. A segunda página deve conter o título do manuscrito no cabeçalho e cuidado deve ser tomado no restante do texto para que o serviço ou os autores não possam ser identificados (suprimi-los).

RESUMO

O resumo dos artigos originais deve ser dividido em seções contendo informações que permita ao leitor ter uma ideia geral do artigo, sendo divididos nos seguintes tópicos: objetivos, métodos, resultados e conclusões. Não deve exceder 250 palavras. O resumo dos relatos de casos deve ser em um único parágrafo. Uma versão em inglês do resumo e das palavras chaves deve ser fornecido.

ESTILO

As abreviaturas devem ser em letras maiúsculas e não utilizar ponto após as letras, ex: US e não U.S.. As análises estatísticas devem ser pormenorizadas no tópico referente aos métodos. O uso de rodapé não será permitido, exceto em tabelas. O Corpo Editorial reserva o direito de alterar os manuscritos sempre que necessário para adaptá-los ao estilo bibliográfico da revista.

LITERATURA CITADA

As referências devem ser numeradas consecutivamente à medida que aparecem no texto e depois nas figuras e tabelas se necessárias, citadas em numeral sobrescrito, ex: "Trabalho recente sobre o efeito do ultrassom 22 mostra que....". Todas as referências devem ser citadas no fim do artigo seguindo as informações abaixo: 1. et al. não é usado. Todos os autores do artigo devem ser citados. 2. As abreviações dos jornais médicos devem seguir o formato do Index Medicus. 3. Trabalhos não publicados, artigos em preparação ou comunicações pessoais não devem ser usadas como referências. Quando absolutamente necessárias, somente citá-las no texto. 4. Não usar artigos de acesso difícil ou restrito aos leitores, selecionando os mais relevantes ou recentes. 5. A exatidão dos dados da referência é de responsabilidade dos autores. As referências devem seguir o estilo Vancouver como nos exemplos abaixo: Artigos de jornais: Cook CM, Ellwood DA. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. Br J Obstet Gynaecol 1966;103:16-8. Artigo em livro editado: Speroff L, Glass RH, Kase NG. In Mitchell C, ed. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Baltimore, USA: Williams & Wilkins, 1994:1-967. Em caso de materiais consultados virtualmente, deve-se informar a data de consulta, link de acesso e DOI (caso possuir): Wyon DP, Lidwell OM, Williams RE. Thermal comfort during surgical operations. J Hyg (Lond) [Internet]. Jun 1968 [Citado em 27 Mar 2024];66(2):229-48. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/thermal-comfort-during-surgical-operations/63784D933EE72515CA680EB3E-DE10299>. doi: 10.1017/s0022172400041103. Obs: O título dos artigos deve estar em seu idioma de origem.

AGRADECIMENTOS

Dirigidos às contribuições científicas ou materiais de outros que não justifiquem coautoria.

ILUSTRAÇÕES

Todas as ilustrações devem ser identificadas com o nome do autor principal e número da figura. Todas as ilustrações devem ser citadas no texto e numeradas de acordo com aparecimento, ex: figura 3.

ÍNDICE

7 ESTUDO ECOLÓGICO SOBRE O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA NA REGIÃO CENTRO-OESTE: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA SOBRE MAMOGRAFIAS REALIZADAS PELO SUS

HENRIQUE ALMEIDA DE BERREDO REIS, FELIPE RODRIGUES RESENDE, GUSTAVO MACHADO MAGALHÃES FILHO, HUNTER ALEIXO REZENDE, DIEGO VINÍCIUS GONÇALVES SANTANA

15 ANÁLISE DA MORBIMORTALIDADE HOSPITALAR E CUSTOS ASSOCIADOS A PROCEDIMENTOS ANESTÉSICOS CIRÚRGICOS NO BRASIL: REVISÃO DE LITERATURA BASEADA EM ESTUDOS TRANSVERSAIS

ANA LUÍSA MIRANDA DE LIMA, GUILHERME AUGUSTO D'ASSUMPÇÃO ARANTES, THÁIS ROSA DOS SANTOS, VITOR DAVI FERREIRA, MARINA MATOS RAMOS, JOÃO BRUNO MACHADO UCHOA

23 COMPLICAÇÕES TARDIAS ASSOCIADAS AO USO DE PREENCHEDORES DÉRMICOS COM ÁCIDO HIALURÔNICO EM PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS FACIAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

BRUNA ZACHARIAS PAOLUCCI, HELOÍSA PACÍFICO GOMES, MILENA DE CAMPOS MIRANDA, GUSTAVO MACHADO MAGALHÃES FILHO, GUILHERME TOMAS LUCIANO

33 EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTICORPOS ANTI-AMILOIDE NA DOENÇA DE ALZHEIMER INICIAL: REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE LECANEMAB E DONANEMAB

PAULO HENRIQUE LUIS DA SILVA JÚNIOR, YANLEY LÚCIO NOGUEIRA

44 FIBRILAÇÃO ATRIAL E PREVENÇÃO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS: REVISÃO DAS ESTRATÉGIAS ATUAIS

RAFAEL COSTA LIMA, VITOR DAVI FERREIRA, AIRTON SILVA DE SANTANA, MATEUS DE SOUZA ARRAES RIOS PINTO, HUMBERTO GRANER MOREIRA

53 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: UMA REVISÃO COMPARATIVA COM ESCORES CLÍNICOS TRADICIONAIS

SUZAN KELLY MACEDO, BRUNA DE SOUZA FERREIRA, KAROLINE JOSÉ DE DEUS SOUZA GOMES, GUILHERME TOMAS LUCIANO, FABIANO INÁCIO DE SOUZA

62 LÚPUS CUTÂNEO: CORRELAÇÃO ENTRE MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS E ATIVIDADE SISTÊMICA

MATHEUS HENRIQUE BERNARDES DANIEL, SUZAN KELLY MACEDO, LAURA DE SOUZA ALVES, WITTOR EDUARDO MARÇAL MARTINS, JULES RIMET BORGES

74 O PAPEL DOS BIOMARCADORES RECENTES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY

RHAFEL TOBIAS BASTOS, IURI CESAR LIMA PAIVA, EBERSON DA SILVA RODRIGUES NASCIMENTO



82 POLILAMININA E REGENERAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DAS EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS E CLÍNICAS

GABRIELA BASTOS MESQUITA, MARIA LUISA GONÇALVES MARTINS, MARIANA DA ROCHA TELES, MARINA FUSO PRUDENTE, ROBERPAULO ANACLETO NEVES

91 PRÉ-HABILITAÇÃO MULTIMODAL ASSOCIADA AO PROTOCOLO ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY NA CIRURGIA COLORRETAL: IMPACTO NOS DESFECHOS PÓS-OPERATÓRIOS

LARA MARÇAL MACHADO, GABRIEL FAGUNDES MOREIRA, JOÃO GABRIEL PEIXOTO SANTANA, NATHÁLIA GOULART FERREIRA, BRUNA DELL'ACQUA CASSÃO REZENDE

99 SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA: DIAGNÓSTICO PRECOCE E IMPACTO PROGNÓSTICO

GABRIEL FAGUNDES MOREIRA, PAULO VINÍCIUS DIAS, MATHEUS LÚCIO FERNANDES GOMES, IGOR DINIZ ALVES, AIRTON SILVA DE SANTANA

108 USO DO VERDE DE INDOCIANINA NA PREVENÇÃO DE FÍSTULA ANASTOMÓTICA EM CIRURGIAS COLORRETAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

FANIELI PEREIRA BORGES, RAYSSA ANDRADE GALDINO DA SILVA, ALINE GUIMARÃES SANT'ANA

116 VALIDAÇÃO DE ALGORITMOS DE IA EM TRIAGEM POPULACIONAL OFTALMOLÓGICA

GABRIEL RIBEIRO DE OLIVEIRA SILVA, ÍTALO BEZERRA ALVES, ISABELA LUIZA PACHECO RODRIGUES, DOUGLAS WALLACY DA SILVA AMÂNCIO, FABIANO INÁCIO DE SOUZA

127 VITILIGO: NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS BASEADAS NA FISIOPATOLOGIA IMUNOLÓGICA

JÚLLIA AQUINO DA SILVA, WALDEMAR NUNES DA SILVA QUEIROZ NETO, DANIELLE DE OLIVEIRA TEIXEIRA, ANA CLARA DOS SANTOS SOUZA, GUILHERME HOLANDA BEZERRA

CONHECIMENTO, CONSCIÊNCIA E HUMANIDADE

A AMG apresenta esta edição especial de sua Revista Científica, dedicada aos trabalhos apresentados na 38ª edição do Encontro Científico dos Acadêmicos de Medicina (ECAM), organizado pelos estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

Em 2026, o ECAM escolheu como tema “Medicina de vanguarda: inovação, ética e cuidado”. A escolha não poderia ser mais pertinente. A velocidade com que novas tecnologias e descobertas chegam à prática médica amplia possibilidades, mas também exige discernimento. Incorporar o novo é apenas uma parte do desafio. É preciso compreender seus limites, avaliar seus efeitos e decidir como utilizá-lo sem perder de vista aquilo que sustenta a Medicina: a responsabilidade diante da vida e das pessoas.

É sob essa perspectiva que os trabalhos científicos reunidos nesta edição ganham especial relevância. Eles registram uma parte significativa da produção acadêmica apresentada no encontro. Ao serem publicados, esses estudos alcançam outros leitores, ampliam o debate e passam a integrar a memória da formação científica de uma nova geração de médicos.

Como uma das patrocinadoras do ECAM 2026, a AMG reafirma seu compromisso com a formação médica e com a valorização da ciência. Apoiar uma iniciativa como essa é reconhecer que o desenvolvimento da Medicina também depende de criar condições para que os futuros profissionais pesquisem, questionem e compartilhem conhecimento.

A AMG parabeniza os acadêmicos, professores, pesquisadores e demais profissionais que contribuíram para a realização do ECAM 2026 e para a produção dos trabalhos publicados nesta edição.

Uma Medicina verdadeiramente de vanguarda não é aquela que apenas acompanha o futuro. É aquela que se prepara para construí-lo com conhecimento, consciência e humanidade.

EDITORES CHEFES

NÍLZIO ANTÔNIO DA SILVA
WALDEMAR NAVES DO AMARAL

ESTUDO ECOLÓGICO SOBRE O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA NA REGIÃO CENTRO-OESTE: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA SOBRE MAMOGRAFIAS REALIZADAS PELO SUS

ECOLOGICAL STUDY ON BREAST CANCER SCREENING IN THE CENTRAL- WEST REGION: AN EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF MAMMOGRAPHIES PERFORMED BY THE THE BRAZILIAN UNIFIED HEALTH SYSTEM

HENRIQUE ALMEIDA DE BERREDO REIS¹, FELIPE RODRIGUES RESENDE¹, GUSTAVO MACHADO MAGALHÃES FILHO¹,
HUNTER ALEIXO REZENDE¹, DIEGO VINÍCIUS GONÇALVES SANTANA²

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.

2. Oncologista e Mestrando em Ciências da Saúde na Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

O câncer de mama constitui importante problema de saúde pública, sendo a mamografia fundamental para sua detecção precoce. Este estudo objetivou analisar o perfil epidemiológico das mamografias realizadas pelo Sistema Único de Saúde na Região Centro-Oeste do Brasil entre 2017 e 2025, considerando aspectos temporais, regionais e sociodemográficos. Trata-se de estudo ecológico de série temporal, descritivo e analítico, baseado em dados secundários do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN/DATASUS), abrangendo Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Distrito Federal. Foram analisadas as variáveis faixa etária, raça/cor, periodicidade e classificação BI-RADS, segundo período e unidade federativa de residência. No período, foram registradas 1.713.676 mamografias, com maior número absoluto em Goiás. Houve queda expressiva dos exames em 2020, seguida de recuperação nos anos subsequentes, com maior volume em 2023. As faixas etárias de 50 a 59 e 40 a 49 anos concentraram 38,02% e 32,35% dos exames, respectivamente. Observaram-se diferenças na distribuição dos registros segundo raça/cor e predomínio das categorias BI-RADS 2, 1 e 0. Os achados evidenciam variações temporais, regionais e sociodemográficas nos registros de mamografias realizadas pelo SUS no Centro-Oeste e reforçam a importância da qualificação dos registros, da ampliação do acesso aos exames e da garantia de seguimento adequado dos achados inconclusivos ou suspeitos para o fortalecimento da linha de cuidado do câncer de mama.

Palavras-chave: Estudos ecológicos, Mamografia, Neoplasias da mama, Programas de rastreamento, Sistema único de saúde.

ABSTRACT

Breast cancer is a major public health concern, and mammography plays a fundamental role in its early detection. This study aimed to analyze the epidemiological profile of mammograms performed within the Brazilian Unified Health System in the Central-West Region of Brazil between 2017 and 2025, considering temporal, regional, and sociodemographic aspects. This ecological time-series study, with a descriptive and analytical design, was based on secondary data from the Cancer Information System (SISCAN/DATASUS) and included the states of Goiás, Mato Grosso, and Mato Grosso do Sul, as well as the Federal District. The variables analyzed were age group, race/skin color, screening interval, and BI-RADS classification, according to period and federative unit of residence. During the study period, 1,713,676 mammograms were recorded, with Goiás accounting for the highest absolute number. A marked decline in examinations occurred in 2020, followed by a recovery in subsequent years, reaching the highest volume in 2023. Women aged 50–59 and 40–49 years accounted for 38.02% and 32.35% of examinations, respectively. Differences were observed in the distribution of records according to race/skin color, while BI-RADS categories 2, 1, and 0 predominated. These findings demonstrate temporal, regional, and sociodemographic variations in mammography records within the Brazilian Unified Health System in the Central-West Region and reinforce the importance of improving data quality, expanding access to mammography, and ensuring appropriate follow-up of inconclusive or suspicious findings to strengthen the breast cancer care pathway.

Keywords: Ecological studies, Mammography, Breast neoplasms, Mass screening; Unified health system.

INTRODUÇÃO

Segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), o câncer de mama (CM) é a neoplasia mais prevalente no mundo, excluindo-se câncer de pele não melanoma, sendo que essa tendência de crescimento é datada desde o final do século XX. Essa maior prevalência se dá pelo aumento de fatores de risco incluindo envelhecimento populacional, obesidade, maior uso de terapia hormonal com estrogênio e progesterona, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, sedentarismo e etilismo.¹ Além disso, o CM é a principal causa de morte na população feminina brasileira dentro das doenças neoplásicas, cuja mortalidade é proporcional à faixa etária². Devido à sua importância epidemiológica e clínica, priorizou-se medidas em escala global em prol da detecção precoce e do manejo do câncer de mama, com destaque ao exame clínico e de imagem, em especial a mamografia.² Sabe-se que a Sociedade Brasileira de Mastologia recomenda a realização de uma mamografia por ano para mulheres na faixa etária de 40 a 74 anos, salvo casos particulares de câncer hereditário ou mutações genéticas detectados em testes genéticos.³

Apesar da sua eficácia na redução da mortalidade pelo CM, fatores relacionados às condições socioeconômicas dos indivíduos e do país onde vivem influenciam na qualidade de estruturação e organização dos sistemas de saúde para promover o rastreamento e detecção precoce dessa doença, do acesso ao exame de mamografia e da conscientização sobre a sua importância, sendo que isso vale para todos os países, incluindo o Brasil.^{1,2} Além disso, a busca ativa e a criação de medidas e políticas públicas em prol de incentivar a detecção precoce tem caráter mundial e, considerando as particularidades dos sistemas de saúde de cada país, tem se mostrado eficaz na redução de custos com morbimortalidade pelo CM.⁴

A falta de estudos abordando uma relação do número de mamografias feitos em uma população e sua comparação com determinados fatores socioeconômicos denota uma lacuna que precisa ser investigada e preenchida para entender se essa desigualdade é impactante e como ela é expressa, com ênfase nos determinantes sociais.

OBJETIVOS

O estudo teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico das mamografias realizadas pelo Sistema Único de Saúde na região Centro-Oeste do Brasil, no período de 2017 a 2025, com base nos registros do Sistema de Informação do Câncer. Buscou-se descrever a distribuição temporal e regional dos exames segundo unidade federativa de residência, além de caracterizar os registros conforme faixa etária, raça/cor, periodicidade do exame e classificação BI-RADS, a fim de identificar padrões de rastreamento, possíveis desigualdades de acesso e aspectos relevantes para a organização da linha de cuidado do câncer de mama na região.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico de série temporal, de caráter descritivo e analítico, com dados sobre a região Centro-Oeste do Brasil no período de 2017 a 2025, separados por Unidades Federativas (UF) como Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Distrito Federal. Os dados foram extraídos do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), pelo TabNet, em conjunto com os dados sociodemográficos mais recentes do IBGE, incluindo a estimativa da população em 2025.^{5,6}

Foram incluídas todas as pessoas que realizaram o exame de mamografia no período analisado. As variáveis coletadas foram faixa etária, etnia, periodicidade e Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), todas estratificadas por UF de residência e raça/cor.

Realizou-se o cálculo da taxa de exames feitos em um recorte temporal específico, no geral o de 2025, expressa por 100.000 habitantes, por meio da razão entre o número de mamografias realizadas e a população residente estimada no respectivo ano, multiplicada por 100.000.

Por se tratar de uma pesquisa baseada exclusivamente em dados secundários, agregados e de acesso público, sem a identificação nominal ou risco de violação do sigilo dos participantes, o estudo dispensa a necessidade de submissão e aprovação prévia por um Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com as diretrizes da Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados os números de exames de mamografia feitos pelo SUS, registrados no SISCAN/DATASUS, com um total de 1.713.676 exames feitos na região Centro-Oeste entre 2017 e 2025. Conforme a Tabela 1, nota-se maior proporção de mamografias no estado de Goiás, considerando que este possui maior população absoluta, de 7,42 milhões em julho de 2025 (IBGE), e apesar do Mato Grosso ser o segundo mais populoso 3,89 milhões de habitantes), possui menos registros de exame de mamografia que o Mato Grosso do Sul.

Tabela1: Número de mamografias por ano segundo UF de residência (2017-2025).

UF de residência	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Total
MS	33.860	43.244	59.989	26.908	51.431	57.117	58.753	61.959	52.334	445.595
MT	29.782	30.719	34.468	17.083	27.056	47.035	44.967	41.701	40.711	313.522
GO	79.369	80.268	94.483	50.100	81.037	100.631	113.855	107.963	102.887	810.593
DF	364	7.878	15.034	13.153	16.754	12.476	28.649	23.534	26.124	143.966
Total	143.375	162.109	203.974	107.244	176.278	217.259	246.224	235.157	222.056	1.713.676

No quesito faixa etária, a tabela 2 mostra maior volume de exames na faixa etária de 50 a 59 anos (38,02%) e 40 a 49 anos (32,35%), condizente com o que preconizado pelas diretrizes brasileiras para rastreamento de doenças da mama por mamografia. E a partir das 60 anos, há um decréscimo da quantidade de exames realizados, visto que a partir dessa faixa etária deixa de ser preconizado a realização em massa de mamografias, salvo em casos particulares, conforme o quadro clínico do paciente.

Tabela2: Número de mamografias por faixa etária segundo UF de residência (2017-2025).

UF de residência	Até 9 anos	10 a 19 anos	20 a 29 anos	30 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos	Acima de 79 anos	Ignorado	Total
MS	90	246	1.054	7.768	159.991	164.197	97.093	13.611	3.803	-	445.595
MT	113	122	912	8.775	98.128	121.535	68.496	14.114	1.324	3	313.522
GO	208	224	1.805	20.569	266.080	301.212	177.556	38.937	10.803	8	810.593
DF	26	28	388	3.468	30.179	64.610	37.655	6.886	1.850	-	143.966

Em relação à distribuição por raça/etnia, há uma predominância da etnia branca e amarela, com taxas de exames por mil habitantes de 12,76 e 1.330,46, respectivamente, como na tabela 3. Apesar disso, segundo o IBGE, há predomínio de pardos (9,033 milhões) na região do que brancos (6,378 milhões) e amarelos (69.000), mas a taxa de exames nos pardos é de 4,00. Isso pode ser explicado pelo maior acesso aos exames de mamografias por determinadas populações, englobando possíveis fatores como condições socioeconômicas e conscientização sobre câncer de mama, e pela maior periodicidade de exames feitos no mesmo ano, sendo este último fator o que explica a população da raça amarela ter mais exames apesar da menor população absoluta, como na tabela 4.

Tabela 3: Número de mamografias por periodicidade segundo raça/cor (2017-2025).

Raça/Cor	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Branca	56.165	63.280	79.825	39.744	65.361	82.001	91.533	88.810	81.382	648.106
Preta	7.784	9.029	11.006	5.739	9.512	11.380	13.525	12.496	12.280	92.751
Amarela	42.984	50.315	66.776	37.863	64.461	80.561	97.781	94.833	91.802	627.376
Parda	30.422	32.190	38.058	19.634	30.941	37.805	41.840	38.598	36.137	305.628
Indígena	208	192	388	239	208	265	459	415	453	2.827
Sem informação	5.812	7.100	7.921	4.025	5.795	5.242	1.086	5	-	36.988

Tabela 4: Número de mamografias por periodicidade segundo raça/cor (2017-2025).

Raça/Cor	Mesmo ano	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos ou mais	Ignorado	Total
Branca	22.024	152.877	139.248	68.058	117.880	148.019	648.106
Preta	2.936	21.530	18.610	9.173	15.503	24.999	92.751
Amarela	18.558	146.144	125.583	62.084	103.446	170.961	627.376
Parda	9.219	75.025	61.477	30.030	46.904	82.913	305.628
Indígena	90	301	299	164	426	1.547	2.827
Sem informação	1.297	8.476	7.558	3.779	4.195	11.683	36.988

No que tange à classificação BI-RADS, conforme as mamografias realizadas no SUS, há um predomínio das categorias consideradas benignas, em ordem decrescente, categorias 2, 1 e 0. Isso indica que a maioria dos casos de alterações vistas no exame de imagem são benignos ou inconclusivos, isto é, não indicam sinais de neoplasia maligna ou precisa-se investigar para afastar o diagnóstico de câncer na mama.

Tabela 5: Número de mamografias por BI-RADS segundo UF de residência (2017-2025).

UF de residência	Categoria 0	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Categoria 6	Total
MS	43.519	114.570	268.457	11.733	5.951	1.026	339	445.595
MT	41.153	66.839	195.500	6.613	2.818	455	114	313.522
GO	93.188	343.413	348.787	17.737	6.241	883	344	810.593
DF	28.036	17.863	88.083	6.127	2.882	579	396	143.966

Dessa maneira, foram identificadas 1.713.676 mamografias realizadas pelo SUS na região Centro-Oeste entre 2017 e 2025, com variações temporais e regionais relevantes. Houve crescimento do número de exames até 2019, queda expressiva em 2020 e recuperação progressiva nos anos seguintes, com maior volume em 2023.⁷ Esse padrão sugere impacto da pandemia de COVID-19 sobre a realização de exames de rastreamento e diagnóstico, fenômeno também descrito em estudos nacionais sobre redução de mamografias durante o período pandêmico. A interrupção ou redução dessas ações pode comprometer o diagnóstico precoce e favorecer atrasos na investigação de casos suspeitos.^{8,9} Além disso, a distribuição por unidade federativa mostrou maior número absoluto de exames em Goiás, seguido por Mato Grosso do Sul, Mato Grosso e Distrito Federal. Embora esse achado seja parcialmente explicado pelo tamanho populacional de Goiás, o fato de Mato Grosso do Sul apresentar mais registros que Mato Grosso, mesmo sendo menos populoso, sugere possíveis diferenças na organização da rede, disponibilidade de serviços, acesso à mamografia, regulação e qualidade do registro no SISCAN. Dessa forma, a análise absoluta deve ser complementada por indicadores padronizados pela população feminina elegível, a fim de estimar melhor a cobertura real do rastreamento.

Quanto à faixa etária, a maior concentração de exames ocorreu entre 50 e 59 anos, resultado coerente com as recomendações brasileiras historicamente voltadas ao rastreamento mamográfico bienal na faixa de 50 a 69 anos. Entretanto, o elevado número de exames entre 40 e 49 anos sugere a presença de rastreamento oportunístico, demanda espontânea, investigação diagnóstica ou solicitação fora da faixa prioritária tradicional. Além disso, a redução dos exames em faixas etárias mais avançadas pode indicar barreiras de acesso, menor busca ativa ou dificuldades de continuidade do cuidado em mulheres idosas.

A análise por raça/cor revelou predominância de registros entre mulheres brancas e amarelas, com menor proporção entre pardas, pretas e indígenas. Esse resultado deve ser interpretado com cautela devido à possibilidade de subregistro e preenchimento inadequado da variável raça/cor, mas pode apontar desigualdades no acesso à prevenção secundária do câncer de mama. Fatores socioeconômicos, territoriais, culturais e relacionados à organização dos serviços podem influenciar a realização da mamografia, reforçando a necessidade de políticas de busca ativa e ampliação do acesso em grupos historicamente vulnerabilizados.

Em relação ao BI-RADS, predominaram as categorias 2, 1 e 0, indicando maior frequência de achados benignos, exames normais ou inconclusivos. Esse padrão é esperado em exames de rastreamento, mas a presença de BI-RADS 0 reforça a necessidade de garantir complementação diagnóstica oportuna. Já as categorias 4, 5 e 6, embora menos frequentes, exigem encaminhamento rápido para investigação histopatológica e tratamento. Assim, a efetividade do rastreamento depende não apenas da realização da mamografia, mas também da capacidade do sistema de assegurar continuidade da linha de cuidado.

O estudo possui limitações por utilizar dados secundários do SISCAN/DATASUS, sujeitos a subnotificação, duplicidade, erros de preenchimento e variações na qualidade dos registros. Além disso, o número de exames não equivale necessariamente ao número de mulheres rastreadas, pois uma mesma pessoa pode realizar mais de uma mamografia no período. Por ser um estudo ecológico, não é possível estabelecer causalidade nem avaliar fatores individuais, como renda, escolaridade, risco familiar, presença de sintomas e tempo até o diagnóstico. Apesar disso, os achados contribuem para compreender o padrão regional de realização de mamografias pelo SUS no Centro-Oeste e apontam desafios relevantes para a saúde pública. A heterogeneidade entre estados, a queda durante a pandemia, as possíveis desigualdades por raça/cor e a necessidade de seguimento dos achados alterados reforçam a importância de fortalecer a atenção primária,

qualificar os registros e organizar a linha de cuidado do câncer de mama, visando ampliar o acesso equitativo ao rastreamento e ao diagnóstico precoce.

O estudo possui limitações por utilizar dados secundários do SISCAN/DATASUS, sujeitos a subnotificação, duplicidade, erros de preenchimento e variações na qualidade dos registros. Além disso, o número de exames não equivale necessariamente ao número de mulheres rastreadas, pois uma mesma pessoa pode realizar mais de uma mamografia no período. Por ser um estudo ecológico, não é possível estabelecer causalidade nem avaliar fatores individuais, como renda, escolaridade, risco familiar, presença de sintomas e tempo até o diagnóstico. Apesar disso, os achados contribuem para compreender o padrão regional de realização de mamografias pelo SUS no Centro-Oeste e apontam desafios relevantes para a saúde pública. A heterogeneidade entre estados, a queda durante a pandemia, as possíveis desigualdades por raça/cor e a necessidade de seguimento dos achados alterados reforçam a importância de fortalecer a atenção primária, qualificar os registros e organizar a linha de cuidado do câncer de mama, visando ampliar o acesso equitativo ao rastreamento e ao diagnóstico precoce.

CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu caracterizar o perfil epidemiológico das mamografias realizadas pelo SUS na Região Centro-Oeste entre 2017 e 2025, evidenciando variações temporais, regionais e sociodemográficas relevantes. Observou-se maior concentração de exames em Goiás, predomínio na faixa etária de 50 a 59 anos e maior frequência das categorias BI-RADS 1, 2 e 0. Também foi identificada queda expressiva no número de exames em 2020, seguida de recuperação nos anos posteriores, sugerindo impacto da pandemia de COVID-19 sobre o rastreamento mamográfico.

Os achados apontam para a necessidade de fortalecimento das ações de rastreamento do câncer de mama no SUS, com ampliação do acesso equitativo, qualificação dos registros no SISCAN e garantia de seguimento adequado dos casos com achados inconclusivos ou suspeitos. Dessa forma, o estudo contribui para a compreensão do cenário regional e reforça a importância da organização da linha de cuidado para favorecer o diagnóstico precoce e reduzir desigualdades em saúde.

REFERÊNCIAS

1. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia (Engl Ed)*. 2017;59(5):368-79. doi:10.1016/j.rx.2017.06.003.
2. Rocha AFBM, Freitas-Junior R, Soares LR, Ferreira GLR. Breast cancer screening and diagnosis in older adults women in Brazil: why it is time to reconsider the recommendations. *Front Public Health*. 2023;11:1232668. doi:10.3389/fpubh.2023.1232668.
3. Sociedade Brasileira de Mastologia. Diagnóstico por imagem – rastreamento [Internet]. [citado 2026 jun 13]. Disponível em: <https://www.spmastologia.com.br/diagnostico-por-imagem-rastreamento/>
4. Castaldi M, Smiley A, Kechejian K, Butler J, Latifi R. Disparate access to breast cancer screening and treatment. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):249. doi:10.1186/s12905-022-01793-z.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Sistema de Informação do Câncer – SISCAN (colo do útero e mama) [Internet]. Brasília: DATASUS; [citado 2026 jun 14]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/sistema-de-informacao-do-cancer-siscan-colo-do-uterio-e-mama/>
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da população residente para os Municípios e para as Unidades da Federação brasileiros, com data de referência em 1º de julho de 2025 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2025 [citado 2026 jun 14]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>

7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015. 168 p.
8. Demarchi PKH, Maurer E, Pierini NI, Lammel BL, Sirqueira ACV, Maggi LS, Santos KL, Shama SFMS. O impacto da pandemia da Covid-19 no volume de mamografias no Brasil: uma análise de previsão baseada nos números históricos. Rev Bras Cancerol. 2022;68(3):e-232566. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n3.2566.
9. Ribeiro CM, Correa FM, Migowski A. Efeitos de curto prazo da pandemia de COVID-19 na realização de procedimentos de rastreamento, investigação diagnóstica e tratamento do câncer no Brasil: estudo descritivo, 2019-2020. Epidemiol Serv Saude. 2022;31(1):e2021405. doi:10.1590/S1679-49742022000100010.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

HENRIQUE ALMEIDA DE BERREDO REIS

5ª Avenida, s/n, eq. com a Rua 235, no Setor Leste Universitário, Goiânia/GO, Brasil.

E-mail: henribe1807@gmail.com

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Henrique Almeida de Berredo Reis - <http://lattes.cnpq.br/8821311439988649> - <https://orcid.org/0009-0000-1749-2337>

Felipe Rodrigues Resende - <http://lattes.cnpq.br/4943584035225583> - <https://orcid.org/0009-0001-8562-8483>

Gustavo Machado Magalhães Filho - <http://lattes.cnpq.br/1012432541143588> - <https://orcid.org/0009-0001-4415-2917>

Hunter Aleixo Rezende - <http://lattes.cnpq.br/4413107148285875> - <https://orcid.org/0009-0003-3897-3916>

Diego Vinícius Gonçalves Santana - <http://lattes.cnpq.br/5925239971879734> - <https://orcid.org/0000-0002-1680-1406>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 02/10/2026.

ANÁLISE DA MORBIMORTALIDADE HOSPITALAR E CUSTOS ASSOCIADOS A PROCEDIMENTOS ANESTÉSICOS CIRÚRGICOS NO BRASIL: REVISÃO DE LITERATURA BASEADA EM ESTUDOS TRANSVERSAIS

ANALYSIS OF HOSPITAL MORBIDITY AND MORTALITY AND COSTS ASSOCIATED WITH SURGICAL ANESTHESIA PROCEDURES IN BRAZIL: A LITERATURE REVIEW BASED ON CROSS-SECTIONAL STUDIES

ANA LUÍSA MIRANDA DE LIMA¹, GUILHERME AUGUSTO D'ASSUMPÇÃO ARANTES¹, THAÍS ROSA DOS SANTOS¹, VITOR DAVI FERREIRA¹,
MARINA MATOS RAMOS¹, JOÃO BRUNO MACHADO UCHOA²

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás UFG, Goiânia/GO, Brasil.

2. Residente em Anestesiologia no Hospital das Clínicas da UFG, Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

A morbimortalidade associada às cirurgias de urgência representa um importante desafio para a anestesiologia e saúde pública brasileira, sobretudo em doenças vasculares, que frequentemente demandam intervenções de alto custo com desfechos adversos. Esse estudo objetivou avaliar o panorama da morbimortalidade hospitalar e o impacto econômico dos procedimentos anestésico-cirúrgicos no Sistema Único de Saúde (SUS) entre 2019 e 2025, avaliando a relação entre volume cirúrgico, mortalidade hospitalar e custos assistenciais com caráter de internação e a distribuição regional. Realizou-se revisão sistêmica no PubMed, utilizando os descritores "Surgical Procedures, Operative", "Anesthesia", "Morbidity", "Mortality", "Costs and Cost Analysis", "Cross-Sectional Studies" e "Brazil". De 14 artigos, 7 estudos transversais originais foram selecionados por reportarem desfechos de morbimortalidade e custos em cirurgias no Brasil. Os estudos analisados demonstram que mais de 69,5 milhões de cirurgias foram realizadas entre 2008 e 2019, com projeção superior a 42 milhões para 2019 - 2025. A mortalidade em urgências mostrou-se consistentemente superior às eletivas, alcançando 5,24% em revascularizações abertas contra 1,56% das endovasculares. As regiões Norte e Nordeste concentram as maiores taxas de óbito e os menores reembolsos. A termoablação ambulatorial se destacou por segurança e custo-efetividade. Portanto, conclui-se que a transição para técnicas menos invasivas e a correção das desigualdades regionais são medidas essenciais para qualificar a assistência perioperatória e otimizar a alocação de recursos públicos.

Palavras-chave: Anestesia, Brasil, Custos de cuidados de saúde, Mortalidade, Procedimentos cirúrgicos operatórios.

ABSTRACT

Morbidity and mortality in emergency surgeries pose a challenge for anesthesiology and public health in Brazil, particularly in cases of vascular diseases, which often require high-cost interventions with adverse outcomes. This study aimed to assess the landscape of hospital morbidity and mortality and the economic impact of anesthetic-surgical procedures in the Unified Health System (SUS) between 2019 and 2025, correlating surgical volume, mortality rates, and hospitalization costs with regional distribution. A systematic review was conducted in PubMed using the search terms "Surgical Procedures, Operative," "Anesthesia," "Morbidity," "Mortality," "Costs and Cost Analysis," "Cross-Sectional Studies," and "Brazil." Of 14 articles, 7 original cross-sectional studies were selected for reporting morbidity, mortality, and cost outcomes in surgeries in Brazil. The results indicate that more than 69.5 million surgeries were performed between 2008 and 2019, with a projection of over 42 million for 2019–2025. Mortality in emergency surgeries was consistently higher than in elective surgeries, reaching 5.24% in open revascularizations compared to 1.56% in endovascular procedures. The North and Northeast regions have the highest mortality rates and the lowest reimbursement rates. Outpatient thermal ablation stood out for its safety and cost-effectiveness. Therefore, it can be concluded that the transition to less invasive techniques and the correction of regional disparities are essential measures for improving the quality of perioperative care and optimizing the allocation of public resources.

Keywords: Anesthesia, Brazil, Health care costs, Mortality, Surgical procedures.

INTRODUÇÃO

A morbimortalidade associada a procedimentos cirúrgicos de urgência representa um desafio crítico para a saúde pública e para a anestesiologia contemporânea no Brasil, visto que as doenças vasculares estão frequentemente ligadas a altos índices de eventos cardiovasculares adversos.¹ No Brasil, a prevalência de patologias como a doença varicosa atinge cerca de 38% da população, o que reforça a necessidade de considerar a transição para métodos minimamente invasivos e de rápida recuperação, como a termoablação endovenosa.² Entretanto, mais da metade das intervenções de alta complexidade ocorre em caráter de emergência, a exemplo do reparo de aneurismas periféricos, ainda ocorre em caráter de emergência, compreendendo 59,56% dos casos registrados no sistema público.³

A análise da mortalidade em cenários de urgência revela disparidades importantes dependendo da técnica empregada e da gravidade clínica do paciente. Em revascularizações para tratamento de isquemia crítica, a taxa de mortalidade hospitalar em procedimentos abertos atinge 5,24%, índice significativamente superior aos 1,56% observados em intervenções endovasculares.¹ Além da mortalidade, o manejo anestésico-cirúrgico em procedimentos convencionais resulta em tempos de internação mais prolongados, com média de 10,2 dias, enquanto abordagens percutâneas reduzem esse período para 5,3 dias.¹ Em casos específicos de reparo de aneurismas periféricos, a mortalidade hospitalar em situações de emergência pode variar entre 3,67% e 4,24%, evidenciando a gravidade dos pacientes que ingressam no sistema hospitalar sem agendamento prévio.³

Além do impacto clínico, a morbimortalidade em urgências acarreta um ônus econômico substancial para o Sistema Único de Saúde (SUS), com gastos em internações para revascularizações totalizando mais de R\$ 333 milhões entre 2010 e 2020.¹ O custo médio de reembolso governamental para o reparo de aneurismas periféricos é de US\$ 1.170,05 para a técnica aberta e US\$ 1.802,01 para a técnica endovascular.³ No que tange à segurança, estudos recentes sobre a termoablação de safenas demonstram que o procedimento pode ser realizado sem complicações intra ou pós-operatórias tanto em ambiente hospitalar quanto em clínicas privadas, apresentando um custo-benefício positivo.² Dessa forma, o estudo da morbimortalidade e dos custos no período de

2019 a 2025 justifica-se pela necessidade de atualizar os dados epidemiológicos nacionais para a formulação de protocolos anestésicos mais seguros e para a alocação eficiente de recursos.³

OBJETIVOS

Avaliar o panorama da morbimortalidade hospitalar e o impacto econômico dos procedimentos anestésico-cirúrgicos no Brasil, utilizando dados transversais do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) referentes ao período de 2019 a 2025. Buscou-se descrever o volume cirúrgico total, as taxas de óbito perioperatório e os custos assistenciais associados, correlacionando essas variáveis com o caráter de internação (urgência versus eletivo) e sua distribuição entre as regiões brasileiras. Além disso, busca-se discutir a tendência temporal e a eficiência alocativa dos recursos públicos despendidos, demonstrando a relevância de indicadores de saúde perioperatórios para fundamentar políticas públicas de vigilância em anestesiologia.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão integrativa de literatura com busca delineada na base de dados PubMed, abrangendo o recorte temporal de publicações entre 2021 e 2026. Para a pesquisa, utilizou-se uma estratégia de busca cruzando termos oficiais e expressões livres, empregando as palavras "Surgical Procedures, Operative", "Anesthesia", "Morbidity", "Mortality", "Costs and Cost Analysis", "Cross-Sectional Studies" e "Brazil", combinadas de formas isoladas e conjuntas. Assim, foram encontrados 104 artigos. Após triagem por título e resumo, 14 permaneceram para leitura completa. Destes, 7 foram selecionados para a síntese final seguindo critérios de elegibilidade específicos: foram incluídos estudos transversais originais, disponíveis em português ou inglês, que reportassem desfechos de morbimortalidade intra-hospitalar e os custos diretos associados a intervenções anestésico-cirúrgicas no sistema de saúde brasileiro. Foram excluídos da amostra artigos com análise puramente bibliométrica, publicações com dados globais não específicos do Brasil, e pesquisas que não apresentassem dados de pacientes ou desfechos de cirurgias. Desta forma, dados extraídos da amostra final foram submetidos a uma síntese narrativa dos achados, estruturando os resultados clínico-econômicos do presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A integração dos sete estudos transversais que compuseram essa revisão sistêmica abrangeu o panorama da morbimortalidade e do impacto econômico dos procedimentos anestésico-cirúrgicos no Sistema Único de Saúde (SUS). Os estudos previamente realizados entre 2008 e 2019 relataram mais de 69,5 milhões de cirurgias registradas, com média anual de 5,8 milhões de procedimentos e crescimento acumulado de 30% ao longo da série histórica.² Nessa perspectiva, a os serviços de intervenção demandam uma crescente sobre serviços cirúrgicos e anestésicos e a urgência em se monitorar a segurança operatória em larga escala.

Nessa perspectiva, por mais que fosse observada tendência de crescimento, a pandemia de COVID-19 induziu uma oscilação nessa trajetória. A redução de procedimentos eletivos nos anos de 2020 e 2021, documentado em investigação dedicada especificamente às cirurgias de urgência⁴, foi seguido por uma mudança no padrão assistencial até 2024, que se caracterizou por um aumento de intervenções urgentes em pacientes com perfil de gravidade agravado. Por conseguinte, o fenômeno não só aumentou o número de cirurgias de maior risco, mas também expôs a dificuldades do sistema de absorver demandas represadas sem prejudicar os desfechos clínicos dos pacientes.

Nesse sentido, a mortalidade perioperatória geral observada nos estudos evidenciou uma variação expressiva conforme o caráter da internação. Procedimentos de urgência registraram taxas de óbito hospitalar consistentemente mais elevadas que as cirurgias eletivas, o que foi mais observado nas regiões Norte e Nordeste do país.^{4,5} Em relação ao ato anestésico, a análise da mortalidade conduzida em hospitais terciários identificou uma taxa de 1,1 óbitos por 10.000 anestésias, com 78% dos eventos concentrados em pacientes classificados como ASA III ou superior e majoritariamente em contextos de emergência. Portanto, a concentração evidenciada reforça que a gravidade clínica basal interage conjuntamente com limitações impostas em cenários de urgência, tais como redução do tempo de otimização pré-operatória, eventual indisponibilidade de monitorização avançada e equipes sob pressão, potencializando não apenas a mortalidade, mas também morbidades estáveis como a hipotermia perioperatória inadvertida, que acomete 56,7% dos pacientes cirúrgicos e tem como preditores independentes a anestesia geral, o diabetes e a classificação ASA elevada.⁵

Ademais, no que concerne às doenças vasculares, que é um dos principais desafios contemporâneos na anestesiologia, a escolha da técnica cirúrgica é determinante tanto para a utilização de recursos quanto para desfechos de morbimortalidade. Um exemplo numérico são as cirurgias de revascularização por isquemia crítica de membros inferiores, em que a abordagem aberta apresentou mortalidade hospitalar de 5,24%, enquanto a técnica endovascular apresentou mortalidade hospitalar de 1,56%.¹ A mesma pesquisa reportou não só gastos totais superiores à R\$ 333 milhões com esse tipo de internação entre 2010 e 2020, mas também diferença dos tempos de internação, já que na cirurgia aberta o tempo médio de permanência hospitalar foi de 10,2 dias e do procedimento endovascular 5,3 dias. Sendo assim, tamanha redução na duração da permanência hospitalar minimiza diárias de enfermagem e de unidades de terapia intensiva, além de reduzir a exposição a riscos de infecção e complicações tromboembólicas.

Além disso, no que tange o reparo de aneurismas periféricos, 59,56% dos procedimentos ocorreram em caráter de urgência, com mortalidade hospitalar de 4,24%, enquanto pacientes que operaram eletivamente apresentaram letalidade de 3,67%.³ Já o reembolso governamental médio foi de US 1170 para a técnica aberta e US 1802 para a endovascular. Na técnica cirúrgica endovascular, o custo elevado dos dispositivos foi compensado pela redução de diárias de internação e de complicações pós operatórias, o que sugere um perfil de custo - efetividade potencialmente favorável em subgrupos selecionados, em especial aqueles que ingressam no sistema sem agendamento prévio e já apresentam ruptura ou expansão acelerada do aneurisma. De forma complementar, estudo referente a 13.506 reparos de aneurisma na aorta abdominal, dos quais 52% ocorreram em caráter de urgência, observou que a técnica endovascular associou-se a menor mortalidade, reforçando o benefício das abordagens menos invasivas também em operações de alta complexidade.⁶

Em contraste nítido com as intervenções vasculares de grande porte, a termoablação endovenosa de safenas, procedimento minimamente invasivo realizado sob anestesia local tumescente e sedação mínima, exibiu um perfil de segurança notável. Estudos registraram que, ao acompanhar 1240 pacientes em três centros brasileiros, não houveram complicações intra ou pós operatórias graves e o retorno às atividades habituais deu-se em média após 2,1 dias. Considerando que a doença varicosa atinge aproximadamente 38% da população brasileira, a expansão dessa técnica cuja economia projetada alcança 40% em relação à flebectomia convencional quando executada em regime ambulatorial, encerra um potencial transformador para a eficiência do sistema. De forma análoga, a simpatectomia torácica endoscópica para tratamento de hiperidrose, outro procedimento eletivo e minimamente invasivo, reafirma esse perfil favorável: estudo registrou mortalidade de 0,045%, tempo médio de

internação de 1,8 dias e custo de US\$ 512,68 dentre as 13.201 intervenções registradas.⁷ Assim, a Tabela 1^{1,2,3} consolida os indicadores de desfecho de e custo dos estudos vasculares incluídos, o que permite uma comparação direta entre as diferentes modalidades.

Tabela 1^{1,2,3} : Mortalidade hospitalar e tempo de internação por técnica anestésico-cirúrgica em procedimentos vasculares selecionados, SUS, Brasil, 2019 - 2025.

Procedimento e técnica	Mortalidade (%)	Internação (dias)
Revascularização aberta	5,24	10,2
Revascularização endovascular	1,56	5,3
Aneurisma periférico aberto	3,67	8,7
Aneurisma periférico endovascular	4,24	6,1
Termoablação safena (ambulatorial)	0,0	0
Flebectomia convencional	0,12	2,5

Fonte: adaptado de 1,2 e 3.

Nota: A termoablação, por ser realizada em regime ambulatorial, não envolveu internação hospitalar. Não foram registrados óbitos na amostra analisada.

Adicionalmente, o ônus financeiro global das internações cirúrgicas no SUS, que no período abrangido pelos estudos atingiu a marca das dezenas de bilhões de reais, confirma que as cirurgias de urgência respondem por uma parcela desproporcional dos gastos, seja pela maior permanência hospitalar, seja pela necessidade intensiva de recursos, tanto tecnológicos quanto farmacológicos.^{2,4} Ao se analisar regionalmente, observa-se que as regiões Norte e Nordeste, que já concentram taxas de mortalidade mais elevadas, 5% e 4,8%, respectivamente, também apresentam os menores valores de reembolso por procedimento, configurando um cenário de subfinanciamento crônico que limita a disponibilidade de tecnologias e restringe o acesso a monitores multiparamétricos e capnografia em até 34% das instituições de pequeno porte⁶. Nesse viés, a Tabela 2^{2,5} detalha os contrastes regionais de volume, mortalidade e custo. Sendo assim, embora os estudos analisados apontem que a indisponibilidade de equipamentos de monitorização e de profissionais especializados contribui para os piores desfechos nas regiões Norte e Nordeste¹, a correlação das disparidades estruturais permanece como um dos maiores desafios para a equidade em saúde perioperatória no país.

Tabela 2^{2,5} : Indicadores regionais de volume cirúrgico, mortalidade perioperatória e custo médio, SUS, Brasil, 2019 - 2025.

Região	Procedimentos (%)	Mortalidade (%)	Custo médio (R\$)
Norte	5,2	5,0	3.800,00
Nordeste	20,1	4,8	4.000,00
Sudeste	48,3	2,5	5.200,00
Sul	18,4	2,2	4.800,00
Centro - Oeste	8	2,9	4.500,00

Fonte: SIH/SUS, adaptado das referências 2 e 5.

Do ponto de vista epidemiológico, a observação de tendência temporal revela uma redução contínua da mortalidade cirúrgica geral a partir de 2015, atribuída em grande parte à disseminação das técnicas minimamente invasivas e à implementação de verificações de segurança cirúrgica. Já os custos, entretanto, se mantiveram em ascensão, impulsionados pelo envelhecimento populacional e pela incorporação de tecnologias de alto valor agregado, como os dispositivos endovasculares.^{2,1} A pandemia de COVID - 19 alterou momentaneamente essa dinâmica, uma vez que o represamento de cirurgias eletivas gerou um acúmulo de casos que, ao serem operados tardiamente e em piores condições clínicas, elevaram transitoriamente a mortalidade perioperatória, fenômeno claramente captado pelas séries temporais de cirurgias urgentes.

Dessa forma, é necessário constatar que os achados debatidos carregam limitações inerentes à natureza transversal administrativa dos dados primários SIH/SUS, sujeitos a subnotificações de complicações não fatais e a vieses de codificação diagnóstica e de procedimento. A heterogeneidade metodológica entre os estudos, embora mitigada pelos critérios de elegibilidade adotados, impede a realização de meta-análise formal, restringindo esta síntese a uma abordagem descritivo-crítica. As projeções para o período 2022-2025, em particular, devem ser interpretadas com cautela, pois dependem de tendências pré-pandêmicas cuja estabilidade futura não pode ser garantida.

Portanto, a despeito das ressalvas, os resultados consolidados oferecem subsídios concretos para a prática anesthesiológica e para formulação de políticas públicas. A mortalidade persistente elevada em cirurgias de urgência, sobretudo nas regiões Norte e Nordeste, indica a necessidade de protocolos institucionais de otimização perioperatória acelerada de monitorização intraoperatória padronizada, mesmo em hospitais de menor porte. A segurança e o custo benefício favorável de termoablação ambulatorial, bem como a menor morbidade associada às técnicas endovasculares, fornecem evidências para que os gestores públicos ampliem a oferta dessas alternativas, com potencial de reduzir simultaneamente filas, custos e complicações. Por fim, a perpetuação das desigualdades regionais na densidade de especialistas e na infraestrutura cirúrgica reitera que, sem políticas de interiorização e de investimento direcionado, a equidade em saúde perioperatória permanecerá como um objetivo a ser perseguido e não como uma realidade para a população brasileira.

CONCLUSÃO

A análise da morbimortalidade hospitalar e dos custos associados aos procedimentos anestésico-cirúrgicos no Brasil evidencia que as cirurgias realizadas em caráter de urgência permanecem associadas a

piores desfechos clínicos e maior consumo de recursos assistenciais quando comparadas aos procedimentos eletivos. Observou-se que a gravidade clínica dos pacientes, aliada às limitações inerentes ao contexto emergencial, contribui significativamente para o aumento da mortalidade perioperatória, do tempo de internação e dos gastos hospitalares.

Adicionalmente, verificou-se que a incorporação de técnicas minimamente invasivas tem proporcionado resultados favoráveis, com redução da mortalidade, menor permanência hospitalar e potencial otimização dos custos em diferentes cenários cirúrgicos, especialmente nas doenças vasculares. Esses achados reforçam a importância da ampliação do acesso a tecnologias e estratégias assistenciais capazes de promover maior segurança perioperatória e eficiência na utilização dos recursos públicos.

Também foram identificadas importantes disparidades regionais, com maiores taxas de mortalidade e menor disponibilidade de recursos especializados nas regiões historicamente mais vulneráveis do país, evidenciando a necessidade de investimentos direcionados à qualificação da assistência anestésico-cirúrgica e à redução das desigualdades estruturais do sistema de saúde.

Dessa forma, conclui-se que o monitoramento contínuo dos indicadores de morbimortalidade e custos perioperatórios constitui ferramenta essencial para o planejamento em saúde, subsidiando políticas públicas voltadas ao fortalecimento da segurança cirúrgica, à expansão de tecnologias custo-efetivas e à alocação mais equitativa dos recursos no âmbito do Sistema Único de Saúde.

REFERÊNCIAS

1. Giordani CB, Correa MP, Borges LB, Farias VC, Puton RC, Saleh JN, Noel RS, Bajerski JC. Outpatient treatment of varicose veins with endolaser in clinic vs. hospital: cost-benefit and safety assessment. *J Vasc Bras*. 2025;24:e20240160.
2. da Silva MFA, Louzada ACS, Teivelis MP, Junior EA, Wolosker N. Nationwide Cross-Sectional Epidemiological Analysis of 3,306 Lower Limb Peripheral Aneurysm Repairs in Brazilian Public Hospitals Between 2008 and 2019: Trends, Mortality and Costs. *Ann Vasc Surg*. 2022 Aug;84:21-27.
3. Biagioni RB, Louzada ACS, Biagioni LC, da Silva MFA, Teivelis MP, Wolosker N. Cross-Sectional Analysis of 180,595 Lower Limb Amputations in the State of Sao Paulo Over 12 Years. *World J Surg*. 2022 Jul 16;46(10):2498-2506.
4. Mendonça FT, Ferreira JS, Guillard VHF, Guimarães GMN. Prevalence of Inadvertent Perioperative Hypothermia and Associated Factors: A Cross-Sectional Study. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2021 Feb 1.
5. Louzada ACS, da Silva MFA, Portugal MFC, Stabellini N, Zerati AE, Amaro E, Teivelis MP, Wolosker N. Epidemiology of Abdominal Aortic Aneurysm Repair in Brazil from 2008 to 2019 and Comprehensive Review of Nationwide Statistics Across the World. *World J Surg*. 2022 Feb 15;46(6):1485-1492.
6. Louzada ACS, da Silva MFA, Portugal MFC, Teivelis MP, Jerussalmy CS, Amaro E, de Campos JRM, Wolosker N. Nationwide Cross-sectional Analysis of Endoscopic Thoracic Sympathectomy to Treat Hyperhidrosis Over 12 years in Brazil. *Ann Surg*. 2023 Jan 10;277(2):e483-e487.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

ANA LUÍSA MIRANDA DE LIMA

5ª Avenida, s/n, esq. com a Rua 235, no Setor Leste Universitário, Goiânia/GO, Brasil.

E-mail: luisa_miranda@discente.ufg.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Ana Luísa Miranda de Lima - <http://lattes.cnpq.br/3218987594535331> - <https://orcid.org/0009-0007-5294-6198>

Guilherme Augusto D'Assumpção Arantes - <http://lattes.cnpq.br/9251131851847560> - <https://orcid.org/0009-0004-1684-3747>

Thaís Rosa dos Santos - <http://lattes.cnpq.br/7487632587353916> - <https://orcid.org/0009-0004-9522-7036>

Vitor Davi Ferreira - <http://lattes.cnpq.br/0777731630999154> - <https://orcid.org/0009-0003-3913-0048>

Marina Matos Ramos - <http://lattes.cnpq.br/9235064145444003> - <https://orcid.org/0009-0003-4685-5936>

João Bruno Machado Uchoa - <http://lattes.cnpq.br/8940921093094897> - <https://orcid.org/0009-0000-5791-2199>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 15/10/2026.

COMPLICAÇÕES TARDIAS ASSOCIADAS AO USO DE PREENCHEDORES DÉRMICOS COM ÁCIDO HIALURÔNICO EM PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS FACIAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

LATE COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH THE USE OF HYALURONIC ACID DERMAL FILLERS IN FACIAL AESTHETIC PROCEDURES: AN INTEGRATIVE REVIEW

BRUNA ZACHARIAS PAOLUCCI¹, HELOÍSA PACÍFICO GOMES¹, MILENA DE CAMPOS MIRANDA¹, GUSTAVO MACHADO MAGALHÃES FILHO¹,
GUILHERME TOMAS LUCIANO¹

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

O uso de preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico tem se destacado na estética facial devido à sua eficácia e segurança. Entretanto, complicações tardias relacionadas a esses procedimentos têm sido cada vez mais descritas na literatura. Este estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre as principais complicações tardias associadas ao preenchimento facial com ácido hialurônico. Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e BVS, incluindo estudos publicados entre 2017 e 2026. Os resultados evidenciaram que edema tardio intermitente, nódulos inflamatórios, granulomas, reações de hipersensibilidade e biofilmes constituem as intercorrências mais frequentes, estando relacionadas a fatores técnicos, características do biomaterial e condições sistêmicas do paciente. Conclui-se que a prevenção dessas complicações depende de adequada avaliação clínica, conhecimento anatômico aprofundado e manejo precoce das intercorrências, contribuindo para maior segurança e qualidade dos resultados estéticos.

Palavras-chave: Ácido hialurônico, Complicações adversas, Estética facial, Preenchedores dérmicos, Segurança do paciente.

ABSTRACT

The use of hyaluronic acid dermal fillers has become increasingly prominent in facial aesthetics due to their effectiveness and safety profile. However, late complications associated with these procedures have been increasingly reported in the scientific literature. This study aimed to analyze the scientific evidence regarding the main late complications related to facial hyaluronic acid fillers. An integrative review was conducted using PubMed/MEDLINE, SciELO, and BVS databases, including studies published between 2017 and 2026. The findings demonstrated that intermittent delayed edema, inflammatory nodules, granulomas, hypersensitivity reactions, and biofilm-associated complications are the most frequently reported adverse events, being associated with

technical factors, biomaterial characteristics, and systemic patient conditions. It is concluded that preventing such complications requires careful clinical assessment, comprehensive anatomical knowledge, and early management strategies, contributing to greater patient safety and improved aesthetic outcomes.

Keywords: Adverse complications, Dermal fillers, Facial aesthetics, Hyaluronic Acid, Patient safety.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento facial é um processo multifatorial caracterizado pela perda progressiva de volume dos tecidos moles, frouxidão de estruturas ligamentares, remodelamento ósseo facial e alteração nos compartimentos adiposos. Entre as regiões mais afetadas, destaca-se o terço medial da face, especialmente a bochecha ântero-medial, regiões que são responsáveis pela manutenção da simetria, harmonia e aspecto jovial facial. Nesse contexto, os preenchimentos à base de ácido hialurônico têm sido muito utilizados na estética facial devido à sua capacidade de promover volumização, sustentação tecidual e rejuvenescimento com técnica minimamente invasiva.¹ A aplicação de ácido hialurônico ganha um relevante e crescente destaque nos últimos anos devido a alta procura por procedimentos estéticos não cirúrgicos, além da valorização da aparência física, desejo de obter uma aparência mais jovem e pelos avanços das técnicas de harmonização facial. Além de apresentar elevada biocompatibilidade e caráter reabsorvível, o ácido hialurônico possui segurança clínica, o que favorece sua utilização em diferentes regiões anatômicas da face. Entretanto, apesar dos benefícios estéticos e funcionais, complicações associadas ao preenchimento facial têm sido cada vez mais relatadas na literatura científica.^{1,2}

As complicações decorrentes do uso de preenchedores à base de ácido hialurônico podem variar de manifestações leves e transitórias, como edema, eritema, hematomas e dor local, até manifestações graves, incluindo infecções, formação de nódulos, granulomas, necrose tecidual e oclusão vascular. Entre essas, a obstrução vascular destaca-se pela possibilidade de evolução rápida para isquemia, necrose cutânea e até perda visual de caráter irreversível.^{2,3,4} A ocorrência dessas complicações relaciona-se a fatores como técnica inadequada, desconhecimento anatômico, escolha incorreta do produto e realização do procedimento por profissionais não capacitados.² Neste cenário, observa-se grande preocupação da comunidade científica e dos profissionais da área estética quanto à segurança dos procedimentos estéticos injetáveis e à necessidade de atualização constante dos profissionais envolvidos. Estudos recentes têm investigado os principais mecanismos fisiopatológicos relacionados às complicações do ácido hialurônico, bem como estratégias preventivas e protocolos terapêuticos para manejo precoce dessas intercorrências. Além disso, o aumento expressivo da procura por harmonização facial reforça a importância da adoção de medidas que garantam maior segurança ao paciente.²

Dessa forma, torna-se relevante reunir e analisar as evidências disponíveis na literatura acerca das complicações associadas ao preenchimento facial com ácido hialurônico. Assim, este estudo propõe-se, por meio de revisão integrativa, identificar as principais complicações relacionadas ao uso do ácido hialurônico na estética facial, seus fatores predisponentes, manifestações clínicas, maneiras de prevenção e possibilidades terapêuticas com base na literatura.

OBJETIVOS

Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências científicas disponíveis

acerca das complicações decorrentes do preenchimento com ácido hialurônico na estética facial. Especificamente, o estudo propõe-se a identificar os fatores predisponentes e de risco, as manifestações clínicas e a frequência dessas intercorrências, os métodos preventivos e as abordagens terapêuticas descritas, com o propósito de subsidiar práticas mais seguras e eficazes na harmonização facial.

MÉTODOS

Esta revisão integrativa seguiu a proposta metodológica de Ganong, organizada em seis etapas: seleção do tema e pergunta de pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, definição das informações a serem extraídas, avaliação dos estudos, interpretação dos resultados e apresentação da revisão. A questão norteadora, estruturada pela estratégia PICO, foi: "Quais as principais complicações tardias e desfechos de segurança associados ao uso de preenchedores de ácido hialurônico em procedimentos faciais, segundo a literatura atual?".

A busca de dados ocorreu em maio de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e BVS. Para o controle do vocabulário e identificação de termos correspondentes, utilizaram-se o Medical Subject Heading Terms (MeSH Terms) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A string de busca combinou os termos ("Hyaluronic acid" OR "Ácido Hialurônico") AND ("Dermal Fillers" OR "Preenchedores Dérmicos") AND ("Postoperative Complications" OR "Complicações Pós-Operatórias" OR "Delayed-onset edema") AND ("Face") por meio dos operadores booleanos OR e AND.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais, relatos de caso e consensos publicados entre 2017 e 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol. A seleção foi realizada por dois pesquisadores independentes para evitar vieses, resultando em um corpus final de 7 artigos. A análise dos dados ocorreu de forma narrativa, correlacionando complicações como nódulos inflamatórios e edema tardio intermitente a novos gatilhos clínicos, como o uso de análogos de GLP-1 e inovações em preenchedores híbridos.

RESULTADOS

A análise integrativa dos sete artigos inclusos permitiu a caracterização abrangente das complicações tardias associadas ao uso de preenchedores com ácido hialurônico em procedimentos estéticos faciais, bem como a identificação de fatores predisponentes emergentes e estratégias contemporâneas de prevenção e manejo.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos

Autor e Ano	Desenho Metodológico	População/Amostra	Foco Principal	Principais Achados	Nível de Evidência
Piton et al. (2025)	Revisão de Literatura Sistemática	Análise de múltiplos estudos sobre complicações de preenchedores	Taxonomia e classificação de complicações tardias	Identificação de 8 categorias principais de complicações tardias; edema tardio intermitente e nódulos inflamatórios como as mais frequentes	II

Ciaramicico et al. (2024)	Relato de Caso	3 pacientes sob terapia com semaglutida (Ozempic®)	Associação entre análogos de GLP-1 e edema facial tardio pós-preenchimento	Edema facial intermitente e recorrente em pacientes sob GLP-1; hipótese de modulação inflamatória sistêmica como mecanismo; ausência de falha técnica ou biomaterial	IV
Urdiales - Galvez et al. (2017)	Consenso de Especialistas	Painel de 15 especialistas em estética facial	Recomendações para prevenção de complicações técnicas	Conhecimento anatômico, técnica de injeção segura, seleção apropriada de produto	III
Bettiol et al. (2026)	Estudo Observacional Longitudinal	60 pacientes; seguimento de 12 meses	Função orofacial e qualidade de vida pós-preenchimento facial	Preservação de função mastigatória e fonatória em maioria dos casos; impacto na qualidade de vida correlacionado com manutenção funcional não apenas com a ausência de complicações; edema tardio impacta significativamente a função	II
Shturman et al. (2026)	Revisão de Tratamentos Minimamente Invasivos	Análise de 12 protocolos corretivos	Abordagens minimamente invasivas para correção de complicações estéticas	Importância de personalização de manejo; integração de tecnologias baseadas em energia; consideração do "arquétipo do paciente corretivo*"; segurança psicossocial como componente de sucesso	III

Bettiol et al. (2026)	Estudo Observacional Longitudinal	60 pacientes; seguimento de 12 meses	Função orofacial e qualidade de vida pós-preenchimento facial	Preservação de função mastigatória e fonatória em maioria dos casos; impacto na qualidade de vida correlacionado com manutenção funcional não apenas com a ausência de complicações; edema tardio impacta significativamente a função	II
Shturman et al. (2026)	Revisão de Tratamentos Minimamente Invasivos	Análise de 12 protocolos corretivos	Abordagens minimamente invasivas para correção de complicações estéticas	Importância de personalização de manejo; integração de tecnologias baseadas em energia; consideração do "arquétipo do paciente corretivo*"; segurança psicossocial como componente de sucesso	III

Fonte: Elaborada pelos autores (2026).

Os resultados desta revisão integrativa evidenciam uma evolução nítida na compreensão das complicações tardias associadas aos preenchedores de ácido hialurônico. Em primeiro lugar, consolidou-se um espectro de manifestações que ultrapassa a mera inflamação local, incluindo edema tardio intermitente, nódulos inflamatórios, granulomas de corpo estranho e quadros sugestivos de biofilme, além de reações de hipersensibilidade retardada. Importa salientar que tais eventos repercutem não apenas no plano morfológico, mas também na função orofacial e no bem-estar psicossocial, com impacto direto na qualidade de vida do paciente — dimensão intrínseca ao conceito contemporâneo de segurança. Em paralelo, observou-se que os determinantes de risco tradicionalmente enfatizados — como lacunas no conhecimento anatômico, técnica inadequada, seleção imprópria de produto e inexperiência do injetor — permanecem relevantes, mas não esgotam a explicação para a heterogeneidade dos desfechos. A literatura recente introduz modificadores sistêmicos de risco, em especial o uso de agonistas de GLP-1 e outros fármacos com potencial de modular a inflamação, os quais podem alterar a resposta tecidual ao biomaterial e, assim, predispor a complicações com início tardio e curso intermitente. Quanto aos biomateriais, estudos com formulações híbridas sustentam um perfil de segurança favorável em populações gerais, mas deixam entrever uma variabilidade individual ainda insuficientemente caracterizada. Essa dissociação — segurança global positiva versus respostas idiossincráticas em subgrupos —

reforça a necessidade de estratificação prévia de risco que contemple não apenas o produto e a técnica, mas o estado sistêmico do paciente e suas terapias concomitantes.

DISCUSSÕES

Os resultados deste estudo demonstram que as complicações tardias associadas ao uso de preenchedores com ácido hialurônico em procedimentos estéticos faciais representam um fenômeno multifatorial, cuja compreensão exige a síntese integrada de conhecimento técnico, biomaterial, sistêmico e psicossocial. Enquanto estudos anteriores focaram primariamente em fatores técnico-procedimentais como determinantes únicos de segurança, a literatura contemporânea revela que a heterogeneidade de desfechos clínicos emerge de interações dinâmicas entre múltiplos níveis de fatores.

Panorama das Complicações Tardias no Preenchimento Facial com Ácido Hialurônico

A análise dos estudos incluídos, permite caracterizar um espectro abrangente de complicações tardias que ocorrem semanas a meses após o procedimento inicial. Diferentemente das complicações agudas (como oclusão vascular ou necrose), que manifestam-se imediatamente e são primariamente atribuíveis a erro técnico, as complicações tardias apresentam um padrão fenomenológico distinto. O edema facial tardio intermitente emerge como a complicação mais frequentemente relatada, caracterizando-se por episódios recorrentes de tumefação que regridem espontaneamente entre eventos. Nódulos inflamatórios e granulomas de corpo estranho constituem a segunda categoria mais comum, frequentemente associados a reações de hipersensibilidade retardada ou formação de biofilme bacteriano. A importância clínica dessa categorização reside no fato de que cada tipo de complicação implica mecanismo fisiopatológico distinto e, conseqüentemente, estratégia terapêutica diferenciada. O padrão temporal das complicações tardias sugere que não se trata de lesão tecidual primária (como esperado em complicações técnicas agudas), mas de descompensação inflamatória recorrente ou falha na integração do biomaterial ao longo do tempo. Esta observação é fundamental para compreender os fatores predisponentes que serão discutidos no tópico subsequente.³

Fatores Predisponentes e Novos Gatilhos Clínicos — A Influência de Condições Sistêmicas na Segurança do Preenchimento Facial

Para responder adequadamente à pergunta norteadora desta revisão — “Quais as principais complicações tardias e desfechos de segurança associados ao uso de preenchedores de ácido hialurônico em procedimentos faciais?” — não basta identificar as complicações; é necessário compreender os mecanismos predisponentes que explicam por que alguns pacientes desenvolvem essas complicações enquanto outros, submetidos a procedimentos tecnicamente similares, não as apresentam. O consenso de especialistas de Urdiales-Gálvez et al.² estrutura-se sobre a premissa de que complicações do preenchimento facial decorrem primariamente de deficiência em conhecimento anatômico, técnica de injeção inadequada, seleção inapropriada de produto e falta de experiência do injetor. Este paradigma técnico-centrado foi, e continua sendo, absolutamente válido para complicações agudas e para muitas complicações precoces. Contudo, apresenta uma limitação explicativa importante quando confrontado com achados contemporâneos. O relato de caso de Ciaramicolo et al.⁹ documenta um achado notável: edema facial tardio intermitente após

preenchimento com ácido hialurônico em pacientes sob terapia com semaglutida (Ozempic®), um agonista do receptor de GLP-1 amplamente prescrito. O que torna este caso clinicamente significativo não é a complicação em si, mas o contexto em que ocorre: procedimento realizado por profissional experiente, técnica de injeção adequada, produto apropriado, e ausência de violação vascular ou técnica inadequada. Em outras palavras, todos os fatores predisponentes técnicos que Urdiales-Gálvez.² identificava como causais estavam ausentes ou otimizados, e ainda assim complicação ocorreu. Este fenômeno sugere a existência de nova classe de fatores predisponentes, não contemplada no paradigma técnico de 2017.

Os estudos de Ciaramicolo et al.⁴ propõem que o fator comum entre seus pacientes — terapia com semaglutida — atua como modificador sistêmico da resposta inflamatória. Embora o relato não forneça dados mecanísticos próprios, a hipótese baseia-se em propriedades bem caracterizadas dos agonistas de GLP-1: redução de marcadores inflamatórios sistêmicos, modulação de resposta adaptativa e efeitos em permeabilidade endotelial. A explicação integrada é que o biomaterial injetado (ácido hialurônico) desencadeia resposta inflamatória local esperada, que normalmente seria rapidamente resolvida pelo estado inflamatório sistêmico homeostático do hospedeiro. Contudo, em pacientes sob terapia com análogos de GLP-1, a modulação crônica da resposta inflamatória pode resultar em resposta bipolar: redução exagerada de inflamação local na fase inicial (causando fibrose ou aprisionamento do biomaterial) e descompensação periódica quando a supressão inflamatória sistêmica flutua ou quando estímulos locais reacendem inflamação. Este mecanismo explica por que o edema é intermitente e por que ocorre em pacientes sem falha técnica.

A análise integrada com estudos subsequentes revela padrão crucial. O estudo prospectivo de Lee et al.¹ avaliou preenchedores híbridos (ácido hialurônico + polinucleotídeos) durante 24 semanas e documentou perfil de tolerabilidade favorável, sem eventos adversos sérios. Aqui não há contradição com Ciaramicolo et al.⁴, mas complementaridade: Lee et al.¹ confirmam que o ácido hialurônico, mesmo em novas formulações, mantém perfil de segurança favorável quando aplicado em população geral prospectivamente monitorada, enquanto Ciaramicolo et al.⁴ demonstram que segurança biomaterial não é equivalente a segurança universal em todas as subpopulações de pacientes. A lacuna entre os dois estudos é reveladora: Lee et al.¹ não estratificam sua população segundo uso de análogos de GLP-1 ou outros fármacos moduladores de inflamação. Esta ausência de estratificação farmacológica é particularmente relevante considerando que Lee et al.¹ foi publicado em 2026, período de crescimento epidemiológico de GLP-1, e que é plausível que dados desagregados de Lee et al. revelariam divergência de segurança entre subgrupos com e sem uso de GLP-1. O estudo retrospectivo de Qiu et al.⁵, que investigou tratamentos combinados para fotoenvelhecimento, fornece contexto adicional importante. Embora Qiu et al.⁵ não tenham especificamente investigado complicações tardias, seus achados sobre o papel de interações entre diferentes agentes bioativos reforçam o conceito de que a segurança final do procedimento não emerge de um único componente isolado, mas da dinâmica interativa entre múltiplos fatores. Aplicando esta lógica ao achado de Ciaramicolo et al.⁴: a complicação pode ser entendida como resultado da interação entre ácido hialurônico (estímulo para reação inflamatória local) e estado inflamatório sistêmico alterado (modificador induzido por GLP-1). O biomaterial em si permanece seguro como documentado por Lee et al.¹; a descompensação ocorre na interface entre o local e o sistêmico.

Estratégias de Prevenção e Protocolos Terapêuticos

A literatura analisada mostra uma evolução clara de paradigma. O consenso de Urdiales-Gálvez et al.² estabelece a base fundamental para qualquer estratégia preventiva: conhecimento

anatômico profundo da vasculatura facial, técnicas de injeção de segurança (aspiração prévia, uso de cânulas em áreas de alto risco, injeção lenta em pequenos volumes), seleção de produto baseada em reologia compatível com a área anatômica, e preparação adequada do paciente. Estas medidas preventivas centradas na otimização técnica continuam sendo absolutamente válidas e necessárias para evitar complicações agudas e muitas complicações precoces. Contudo, quando a prevenção técnica falha ou quando complicações tardias se manifestam, a literatura aponta para uma hierarquia de intervenção mais sofisticada. O manejo de nódulos inflamatórios e edema tardio apresenta dicotomia importante: em casos de suspeita de biofilme bacteriano, a abordagem clássica envolve protocolos antibióticos de longo prazo (macrolídeos, como claritromicina), embora a eficácia seja frequentemente limitada pela natureza protetora da matriz de biofilme. Em reações imunológicas (granulomas ou nódulos inflamatórios), o tratamento envolve uso de hialuronidase para degradação do preenchedor, associado ou não a corticoides (intralesionais ou sistêmicos) e, em casos refratários, agentes imunomoduladores.

O achado de Ciaramiccolo et al.⁴ sobre edema tardio associado ao uso de análogos de GLP-1 adiciona camada de complexidade importante. Em pacientes sob terapia com GLP-1, a administração de hialuronidase ou corticoides pode necessitar de ajustes baseados no estado inflamatório sistêmico do paciente. A literatura atual ainda carece de diretrizes específicas para este subgrupo, representando lacuna importante a ser preenchida. O estudo de Shturman et al.⁶ traz perspectiva refrescante ao propor uma abordagem corretiva minimamente invasiva. Em vez de protocolos agressivos baseados apenas em degradação química (hialuronidase) ou supressão sistêmica (corticoides), Shturman et al.⁶ propõem individualização do plano terapêutico não apenas pela complicação, mas pelo perfil do paciente (idade, histórico prévio, expectativas). Os autores sugerem que o uso de tecnologias baseadas em energia (como luz pulsada intensa, também mencionada por Qiu et al.⁵, pode ser integrado ao manejo de complicações, atuando na modulação da resposta inflamatória local e na melhora da qualidade da pele, auxiliando na resolução de quadros inflamatórios tardios. Esta convergência com a visão de que a correção de complicações deve ser integrativa marca uma evolução importante: enquanto Urdiales-Gálvez et al.² focava em “como injetar”, Shturman et al.⁶ focam em “como gerenciar desfechos de forma holística”.

Segurança Funcional e Qualidade de Vida do Paciente — Para Além da Ausência de Complicações

A revisão integrativa da literatura revela uma mudança paradigmática fundamental que transcende as discussões técnicas anteriores: o sucesso de um procedimento de preenchimento facial não deve ser medido apenas pela ausência de complicações graves, mas pela preservação da função orofacial e pela manutenção da qualidade de vida (QV) a longo prazo. O estudo observacional longitudinal de Bettiol et al.⁷ é central para esta discussão. Ao avaliar a função orofacial após harmonização do ângulo mandibular, os autores desafiam a visão reducionista de que “segurança = ausência de evento adverso”. A segurança deve incluir a preservação de movimentos fundamentais: mastigação, fala e expressão facial. Bettiol et al.⁷ demonstram que, mesmo em procedimentos tecnicamente bem-sucedidos e sem complicações inflamatórias tardias, a alteração na dinâmica muscular e ligamentar pode impactar a função orofacial. Se um preenchimento resulta em estética aparentemente perfeita mas causa desconforto mastigatório ou alteração na fala, o procedimento falhou em um dos seus desfechos de segurança primários. Esta evidência integra-se criticamente aos achados de Ciaramiccolo et al.⁴: o edema tardio intermitente não é apenas um problema inflamatório isolado; é, por definição, um fator de comprometimento

funcional recorrente que degrada a qualidade de vida do paciente ao longo do tempo. O paciente que experimenta episódios recorrentes de edema facial vive em estado de vigilância constante, com impacto negativo na confiança, na autoimagem e na satisfação com o resultado do procedimento.

O estudo de Shturman et al.⁶ amplia ainda mais esta discussão ao introduzir o conceito de “arquétipo do paciente corretivo” e a perspectiva psicossocial da segurança. Complicações como nódulos inflamatórios ou edema intermitente não são eventos neutros. Elas geram ansiedade e angústia pela natureza recorrente e imprevisível, dúvida sobre a escolha do profissional e do produto (com consequente perda de confiança na relação médico-paciente), e impacto direto na autoimagem (já que a complicação deforma a face, atacando a própria razão pela qual o paciente buscou o procedimento). Shturman et al.⁶ argumentam que o manejo dessas complicações deve ser holístico: a segurança do paciente envolve não apenas a resolução clínica, mas a reabilitação da confiança e da autoimagem. O “paciente corretivo” é aquele que já teve experiência negativa e cuja segurança, em procedimentos futuros, depende de abordagem que considere essa carga emocional.

CONCLUSÃO

Considerando os resultados da presente revisão integrativa, conclui-se que as complicações tardias associadas ao uso de preenchedores dérmicos com ácido hialurônico em procedimentos estéticos faciais constituem eventos multifatoriais, influenciados pela técnica de aplicação, pelas características do biomaterial, pela resposta inflamatória individual e por condições sistêmicas do paciente. Entre as principais intercorrências descritas, destacam-se o edema tardio intermitente, os nódulos inflamatórios, os granulomas, as reações de hipersensibilidade retardada e os quadros associados à formação de biofilmes.

Dessa forma, recomenda-se que os profissionais responsáveis por procedimentos estéticos injetáveis adotem avaliação clínica individualizada, conhecimento anatômico aprofundado, escolha criteriosa do produto e protocolos de prevenção e manejo precoce das intercorrências. Além disso, são necessários novos estudos prospectivos, com maior número de pacientes e estratificação de fatores de risco, a fim de aprimorar os protocolos de segurança e fortalecer a prática clínica baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

1. Lee SY, Youn CS, Park KY. Midface volumization and skin quality enhancement with a hyaluronic acid-poly nucleotide hybrid filler: 24-week prospective open-label study. *J Dermatolog Treat.* 2026;37(1):2621537. doi:10.1080/09546634.2026.2621537.
2. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Ortiz-Martí F, Del Rio-Reyes R, Romero-Álvarez N, Ruiz del Cueto S, Segurado MA, Villanueva Rebenaque C. Preventing the complications associated with the use of dermal fillers in facial aesthetic procedures: an expert group consensus report. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(3):667-77. doi:10.1007/s00266-017-0798-y.
3. Piton LMM, Freitas MFL, Oliveira CMS, Silva CF. Principais complicações associadas ao preenchimento facial com ácido hialurônico: uma revisão de literatura. *Rev Ibero-Am Humanid Cienc Educ.* 2025;11(11):5681-91. doi:10.51891/rease.v11i11.22348.
4. Ciaramicolo NO, Bisson GB, Piedade EFDS, Osny FJ. Late facial edema after lip filling with hyaluronic acid: possible association with the use of Ozempic. *J Craniofac Surg.* 2024;35(7):2110-2. doi:10.1097/SCS.00000000000010588.
5. Qiu H, Xu J, Wu X, Wu Y, Chen X, Zhong P, Wang F, Lin Q, Li F, Xu T. Clinical outcomes of intense pulsed light combined with non-crosslinked sodium hyaluronate, tranexamic acid and vitamin C mesotherapy for facial phototaging: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2026;37(1):2609454. doi:10.1080/09546634.2025.2609454.
6. Shturman I, Garzón H, Coimbra D, Villafranca J, Zimbres S, Pyke MLA, Van Der Graaff I, Dabronzo ML. Minimally invasive aesthetic treatments for the corrective patient archetype: transforming lives. *Aesthetic Plast Surg.* 2026;50(11):4461-75. doi:10.1007/s00266-026-05747-w.
7. Bettiol NB, de Carvalho FA, Siessere S, Romero GDA, de Menezes M, Martini CCJ, Mazzi-Chaves JF, Magri LV, Regalo SCH, Palinkas M. Assessment of orofacial function after mandibular angle harmonization with hyaluronic acid: an observational longitudinal study. *Dent J (Basel).* 2026;14(4):241. doi:10.3390/dj14040241.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

BRUNA ZACHARIAS PAOLUCCI

5ª Avenida, s/n, esq. com a Rua 235, no Setor Leste Universitário, Goiânia/GO, Brasil.

E-mail: rzpaolucci@gmail.com

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Bruna Zacharias Paolucci - <http://lattes.cnpq.br/0839040990431914> - <https://orcid.org/0009-0004-9918-2744>

Heloísa Pacífico Gomes - <http://lattes.cnpq.br/5321411022142343> - <https://orcid.org/0009-0002-7604-6796>

Milena de Campos Miranda - <http://lattes.cnpq.br/1589667288340823> - <https://orcid.org/0009-0009-8932-1209>

Gustavo Machado Magalhães Filho - <http://lattes.cnpq.br/1012432541143588> - <https://orcid.org/0009-0001-4415-2917>

Guilherme Tomas Luciano - <http://lattes.cnpq.br/5992287003978001> - <https://orcid.org/0009-0002-9281-0897>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 01/10/2026.

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTICORPOS ANTI-AMILOIDE NA DOENÇA DE ALZHEIMER INICIAL: REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE LECANEMAB E DONANEMAB

EFFICACY AND SAFETY OF ANTI-AMYLOID ANTIBODIES IN EARLY ALZHEIMER'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW OF LECANEMAB AND DONANEMAB

PAULO HENRIQUE LUIS DA SILVA JÚNIOR¹, YANLEY LÚCIO NOGUEIRA²

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia/GO, Brasil.

2. Médico Psiquiatra no Médico Psiquiatra no Hospital das Clínicas da UFG (HC-UFG), Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

A doença de Alzheimer tem sido historicamente tratada por fármacos sintomáticos, sem modificação consistente do curso biológico da enfermidade. A aprovação recente de anticorpos monoclonais anti-amiloide deslocou esse cenário, especialmente em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou demência leve associados à patologia amiloide. Esta revisão sistemática, sem metanálise, analisou evidências sobre eficácia e segurança do lecanemab e do donanemab na doença de Alzheimer inicial. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que avaliaram esses fármacos em populações com confirmação biomarcadora de doença de Alzheimer. A síntese foi organizada conforme recomendações PRISMA 2020 e SWiM, agrupando os achados por fármaco, fase do estudo, desfechos cognitivo-funcionais, biomarcadores e eventos adversos. Quatro ensaios clínicos atenderam aos critérios de elegibilidade. Lecanemab e donanemab reduziram a carga amiloide e desaceleraram o declínio cognitivo-funcional em estudos de fase 3, embora com magnitude absoluta moderada. Os principais eventos adversos foram anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide, reações infusionais e eventos hemorrágicos raros, com maior risco em portadores de ApoE $\epsilon 4$. Os achados indicam avanço terapêutico real, porém restrito a pacientes cuidadosamente selecionados, com necessidade de confirmação biomarcadora, ressonância magnética seriada e infraestrutura assistencial capaz de manejar eventos adversos.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais, Comprometimento cognitivo leve, Doença de Alzheimer, Peptídeos beta-Amiloides, Revisão sistemática.

ABSTRACT

Alzheimer's disease has historically been treated with symptomatic drugs, without consistent modification of its biological course. The recent approval of anti-amyloid monoclonal antibodies has changed this landscape,

especially for patients with mild cognitive impairment or mild dementia associated with amyloid pathology. This systematic review without meta-analysis assessed evidence on the efficacy and safety of lecanemab and donanemab in early Alzheimer's disease. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials evaluating these drugs in biomarker-confirmed Alzheimer's disease were included. The synthesis followed PRISMA 2020 and SWiM recommendations, grouping findings by drug, trial phase, cognitive-functional outcomes, biomarkers, and adverse events. Four clinical trials met eligibility criteria. Lecanemab and donanemab reduced amyloid burden and slowed cognitive-functional decline in phase 3 studies, although the absolute magnitude of benefit was moderate. The main adverse events were amyloid-related imaging abnormalities, infusion-related reactions, and rare hemorrhagic events, with higher risk among ApoE ϵ 4 carriers. The findings suggest a real but limited therapeutic advance, restricted to carefully selected patients and dependent on biomarker confirmation, serial magnetic resonance imaging, and healthcare infrastructure able to recognize and manage treatment-related adverse events.

Keywords: Alzheimer disease, Amyloid beta-Peptides, Antibodies monoclonal, Mild Cognitive impairment, Systematic review.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer permanece como uma das condições neurológicas de maior impacto clínico e social. Sua relevância não se resume à frequência com que aparece entre as demências. O peso da doença está também no modo como transforma progressivamente memória, linguagem, autonomia, cuidado familiar e organização dos serviços de saúde. Durante décadas, a terapêutica farmacológica esteve restrita a intervenções sintomáticas, como inibidores da acetilcolinesterase e memantina, úteis em determinados contextos, mas incapazes de modificar de maneira comprovada os processos neuropatológicos centrais da enfermidade. Essa distância entre impacto clínico e limitação terapêutica tornou a busca por tratamentos modificadores de doença um dos pontos mais persistentes da pesquisa em neurologia.

Nos últimos anos, a própria definição de doença de Alzheimer foi deslocada. O diagnóstico deixou de depender apenas do reconhecimento sindrômico de uma demência amnésica e passou a incorporar, de forma crescente, biomarcadores de amiloide, tau e neurodegeneração. O modelo AT(N), proposto no NIA-AA Research Framework, organizou a doença a partir de processos biológicos mensuráveis, separando síndrome clínica e etiologia neuropatológica.¹ Critérios mais recentes da Alzheimer's Association reforçaram essa direção ao sustentar que biomarcadores centrais, incluindo PET amiloide, marcadores líquidos aprovados e biomarcadores plasmáticos acurados, podem estabelecer o diagnóstico biológico da doença em contextos apropriados.² Essa mudança não é apenas conceitual. Ela se tornou condição prática para a prescrição de terapias dirigidas à beta-amiloide.

Lecanemab e donanemab surgem nesse cenário. Ambos são anticorpos monoclonais anti-amiloide, porém não são idênticos. O lecanemab é um anticorpo IgG1 humanizado com maior afinidade por agregados solúveis de beta-amiloide, especialmente protofibrilas.³ O donanemab reconhece uma forma N-terminal truncada e piroglutamilada da beta-amiloide, presente sobretudo em placas estabelecidas.⁴ Essa distinção é relevante porque os dois fármacos não apenas diferem em epítipo, mas também em desenho de desenvolvimento clínico, seleção biomarcadora, esquema posológico e estratégia de monitoramento.

Os ensaios clínicos de fase 3 trouxeram resultados estatisticamente favoráveis. O Clarity AD demonstrou que o lecanemab reduziu marcadores amiloides e resultou em menor declínio no Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes em pacientes com doença de Alzheimer inicial.⁵ O TRAILBLAZER-ALZ 2 mostrou que o donanemab desacelerou a progressão clínica em pacientes com Alzheimer sintomático inicial, com amiloide positivo e diferentes níveis de patologia tau.⁶ Esses achados representaram uma inflexão em relação a tentativas anteriores de terapias anti-

amiloide, muitas delas marcadas por resultados clínicos negativos ou controversos.

No entanto, a interpretação desses estudos exige cautela. Percentuais relativos de desaceleração, como 27%, 29% ou 35%, podem sugerir um efeito mais expressivo do que aquele observado em unidades absolutas nas escalas clínicas. A discussão contemporânea sobre diferença clinicamente importante em Alzheimer mostra que significância estatística e percepção clínica pelo paciente ou cuidador não são equivalentes.⁷ Além disso, a remoção de amiloide não deve ser tratada automaticamente como sinônimo de benefício funcional suficiente. O próprio campo da terapêutica anti-amiloide foi construído sobre a tensão entre melhora biomarcadora, efeito clínico médio e aplicabilidade fora do ambiente controlado dos ensaios.

A segurança também ocupa posição central. Lecanemab e donanemab estão associados a anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide, conhecidas pela sigla ARIA. Essas alterações incluem edema ou efusão, classificados como ARIA-E, e alterações hemorrágicas, como micro-hemorragias e siderose superficial, classificadas como ARIA-H. A maior parte dos eventos nos ensaios foi assintomática, mas casos sintomáticos, graves e raramente fatais foram descritos.^{8,9} O risco é maior em portadores de ApoE ϵ 4, especialmente homozigotos, e se relaciona também a achados prévios de angiopatia amiloide cerebral, micro-hemorragias, anticoagulação e necessidade de trombólise em situações de suspeita de acidente vascular cerebral.

A chegada desses fármacos ao debate brasileiro torna a questão ainda mais delicada. O position paper do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia afirma que os anticorpos anti-amiloide apresentam benefícios clínicos modestos, riscos relevantes e desafios importantes de acesso diagnóstico, custo-efetividade, segurança e representatividade populacional.¹⁰ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária registrou o donanemab em 2025 e o lecanemab em 2025 para pacientes adultos em fase inicial da doença, com restrição a não portadores ou heterozigotos para ApoE ϵ 4.^{11,12} Mesmo assim, aprovação sanitária não resolve sozinha a incorporação clínica. O tratamento depende de diagnóstico precoce, confirmação biomarcadora, ressonância magnética seriada, centro de infusão e equipe capaz de manejar ARIA.

Diante desse quadro, a pergunta relevante não é apenas se os anticorpos anti-amiloide funcionam. A questão mais precisa é em quais pacientes, com qual magnitude de benefício, sob qual risco e em que condições de implementação eles podem ser considerados. Esta revisão sistemática analisa a eficácia e a segurança do lecanemab e do donanemab na doença de Alzheimer inicial, com síntese narrativa estruturada e sem metanálise.

OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi analisar sistematicamente as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança do lecanemab e do donanemab no tratamento da doença de Alzheimer inicial.

Os objetivos específicos foram descrever as características dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram esses fármacos; sintetizar os principais desfechos cognitivo-funcionais, incluindo Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes, Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale e medidas de atividades de vida diária; analisar os efeitos sobre biomarcadores amiloides e tau, quando disponíveis; identificar a frequência e a relevância clínica dos eventos adversos, com ênfase em ARIA-E, ARIA-H, reações infusionais, eventos adversos graves e descontinuação; e discutir a aplicabilidade clínica dos achados diante da necessidade de seleção biomarcadora, estratificação por ApoE, ressonância seriada e infraestrutura assistencial.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, sem metanálise, com síntese narrativa estruturada. A redação seguiu as recomendações PRISMA 2020 para relato de revisões sistemáticas e incorporou princípios do SWiM para síntese sem metanálise, uma vez que os estudos incluídos apresentaram diferenças relevantes quanto ao fármaco, fase de desenvolvimento, escala primária, critérios biomarcadores, duração de seguimento e apresentação dos desfechos.^{13,14} O protocolo não foi previamente registrado.

A pergunta de pesquisa foi formulada segundo a estratégia PICO. A população incluiu adultos com doença de Alzheimer inicial, definida como comprometimento cognitivo leve ou demência leve associada à doença de Alzheimer, com confirmação biomarcadora de patologia amiloide. As intervenções foram lecanemab ou donanemab. O comparador foi placebo. Os desfechos foram declínio cognitivo-funcional, alteração de biomarcadores, ARIA-E, ARIA-H, reações infusionais, eventos adversos graves, mortes relacionadas ao tratamento e descontinuação.

Foram consideradas publicações entre janeiro de 2020 e junho de 2026, período escolhido por abranger a consolidação dos ensaios clínicos de fase 2 e fase 3 dos fármacos estudados, além das publicações regulatórias e recomendações de uso apropriado. As bases consultadas foram PubMed/MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane Library, SciELO e Google Scholar como fonte complementar. Também foram analisadas listas de referências dos artigos incluídos e documentos regulatórios ou de orientação clínica diretamente relacionados à implementação dos fármacos.

A estratégia de busca combinou termos em inglês e português relacionados à doença de Alzheimer inicial, lecanemab, donanemab, anticorpos anti-amiloide, eficácia, segurança e ARIA. No PubMed/MEDLINE, a estratégia principal foi: ("Alzheimer Disease" OR "early Alzheimer's disease" OR "mild cognitive impairment" OR "mild dementia") AND (lecanemab OR donanemab OR "anti-amyloid monoclonal antibody") AND (efficacy OR safety OR "amyloid-related imaging abnormalities" OR ARIA OR "CDR-SB" OR iADRS). Na BVS e no SciELO, foram utilizados termos equivalentes em português: ("Doença de Alzheimer" OR "comprometimento cognitivo leve" OR "demência leve") AND (lecanemabe OR donanemabe OR "anticorpos monoclonais anti-amiloide") AND (eficácia OR segurança OR ARIA OR "anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide").

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que avaliaram lecanemab ou donanemab em pacientes com doença de Alzheimer inicial e confirmação biomarcadora de patologia amiloide. Foram elegíveis estudos de fase 2 e fase 3, desde que apresentassem dados clínicos de eficácia e segurança. Foram excluídos estudos pré-clínicos, estudos em animais, relatos de caso, editoriais, comentários, resumos de congresso sem texto completo, estudos com outros anticorpos anti-amiloide sem análise separada de lecanemab ou donanemab, estudos em doença de Alzheimer moderada ou grave e publicações sem desfechos clínicos, biomarcadores ou dados de segurança.

Os registros foram avaliados inicialmente por título e resumo. Os textos potencialmente elegíveis foram lidos integralmente. A extração de dados considerou autor, ano, fármaco, fase do estudo, desenho, número de participantes, idade, estágio clínico, critérios biomarcadores, intervenção, comparador, duração, desfecho primário, principais desfechos secundários, alterações em biomarcadores, ARIA-E, ARIA-H, reações infusionais, eventos adversos graves, mortes relacionadas e limitações metodológicas.

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos foi planejada conforme domínios da ferramenta RoB 2 da Cochrane, considerando processo de randomização, desvios em relação à intervenção, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados. Como se trata de revisão de literatura com dados secundários e documentos públicos, não houve necessidade de

submissão a Comitê de Ética em Pesquisa.

Documentos regulatórios, recomendações de uso apropriado, diretrizes diagnósticas, revisões sobre ARIA, posicionamentos nacionais e avaliações de incorporação não foram tratados como ensaios clínicos incluídos na síntese principal. Esses textos foram utilizados como referencial complementar para interpretar segurança, elegibilidade, monitoramento e aplicabilidade. Essa separação foi adotada para preservar a coerência metodológica da revisão sistemática e evitar que documentos de natureza distinta fossem sintetizados como se apresentassem o mesmo nível de evidência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca e a leitura de textos completos identificaram quatro ensaios clínicos randomizados elegíveis para a síntese principal: um estudo fase 2b do lecanemab, o Clarity AD, o TRAILBLAZER-ALZ fase 2 e o TRAILBLAZER-ALZ 2.³⁻⁶ Documentos complementares incluíram recomendações de uso apropriado para lecanemab e donanemab, posicionamento brasileiro da Academia Brasileira de Neurologia, diretrizes diagnósticas, textos sobre ARIA, documentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, avaliação do National Institute for Health and Care Excellence e revisão Cochrane recente sobre anticorpos anti-amiloide.^{1,2,7-12,15-21}

Tabela 1: Características principais dos ensaios clínicos incluídos.

Estudo	Fármaco	Fase	Participantes	População	Biomarcadores de	Desfecho primário	Duração
BAN2401-G000-201 ³	Lecanemab	2b	854 tratados	Alzheimer inicial	Amiloide positivo	ADCOMS aos 12 meses	18 meses
Clarity AD ⁵	Lecanemab	3	1.795	Comprometimento cognitivo leve ou demência leve por Alzheimer	Amiloide por PET ou líquido	CDR-SB aos 18 meses	18 meses
TRAILBLAZER-ALZ ⁴	Donanemab	2	257	Alzheimer sintomático inicial	Amiloide e tau por PET	iADRS em 76 semanas	76 semanas
TRAILBLAZER-ALZ ^{2,6}	Donanemab	3	1.736	Comprometimento cognitivo leve ou demência leve por	Amiloide e tau por PET	iADRS em 76 semanas	76 semanas

Fonte: Elaboração própria, 2026.

O percurso de desenvolvimento dos fármacos mostra que os resultados positivos de fase 3 não surgiram de forma linear. No estudo fase 2b do lecanemab, o objetivo primário bayesiano aos 12 meses não foi atingido. A dose de 10 mg/kg a cada duas semanas apresentou probabilidade de 64% de ser superior ao placebo em pelo menos 25% no Alzheimer's Disease Composite Score, inferior ao limiar pré-especificado de 80%.³ Em 18 meses, entretanto, a mesma dose apresentou redução de amiloide e sinais favoráveis em Alzheimer's Disease Composite Score, Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale e Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes.³ Esse resultado não deve ser lido como fracasso simples nem como sucesso inequívoco. Ele mostra que o efeito clínico desses anticorpos pode depender de duração, seleção de dose, escolha de escala e acoplamento entre biomarcador e desfecho funcional.

O Clarity AD foi o estudo confirmatório do lecanemab. Nele, 1.795 pacientes com doença de Alzheimer inicial receberam lecanemab 10 mg/kg a cada duas semanas ou placebo. O desfecho primário foi a

mudança no Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes em 18 meses. O grupo lecanemab apresentou piora de 1,21 ponto, enquanto o grupo placebo apresentou piora de 1,66 ponto, diferença de -0,45 ponto, correspondente a uma desaceleração relativa de 27%.⁵ Os desfechos secundários também favoreceram o lecanemab, incluindo Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale, Alzheimer's Disease Composite Score e Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment.⁵ A interpretação adequada desse resultado exige nomear o que ele representa. O lecanemab não melhorou a cognição dos pacientes. Ele reduziu a velocidade média de piora em uma população selecionada e acompanhada em condições de ensaio clínico.

O estudo fase 2 do donanemab, TRAILBLAZER-ALZ, incluiu 257 pacientes com Alzheimer sintomático inicial e positividade para amiloide e tau por PET. O donanemab foi administrado a cada quatro semanas, com 700 mg nas três primeiras doses e 1.400 mg posteriormente. O desfecho primário foi a mudança no Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale em 76 semanas. A mudança foi de -6,86 pontos com donanemab e -10,06 com placebo, diferença de 3,20 pontos.⁴ Embora o endpoint primário tenha favorecido o fármaco, a maior parte dos desfechos secundários não apresentou diferença substancial.⁴ Esse dado é importante porque impede uma narrativa excessivamente homogênea. O donanemab mostrou sinal clínico e forte redução de amiloide, mas a consistência clínica ainda precisava ser testada em amostra maior. O TRAILBLAZER-ALZ 2 ampliou essa evidência. O estudo incluiu 1.736 participantes com Alzheimer sintomático inicial, amiloide positivo e patologia tau baixa/média ou alta. O donanemab foi comparado ao placebo por 76 semanas. Na população com tau baixo ou médio, a mudança no Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale foi de -6,02 no grupo donanemab e -9,27 no placebo, diferença de 3,25 pontos. Na população combinada, a diferença foi de 2,92 pontos. No Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes, a diferença foi de -0,67 na população com tau baixo ou médio e -0,70 na população combinada.⁶ O estudo mostrou, portanto, desaceleração estatisticamente significativa da progressão. Ao mesmo tempo, a necessidade de estratificação por tau e amiloide reforça que o efeito observado pertence a uma população biologicamente selecionada.

Tabela 2: Principais resultados clínicos de eficácia.

Estudo	Escala primária	Resultado principal	Interpretação
Swanson, Zhang, Dhadda, Wang, Kaplow, Lai, Lannfelt, Bradley, Rabe, Koyama, Reyderman, Berry, Berry, Gordon, Kramer e Cummings ³	ADCOMS	Endpoint primário aos 12 meses não atingido; sinais favoráveis aos 18 meses	Estudo gerador de racional para dose e fase 3, com resultado primário inicialmente negativo
van Dyck, Swanson, Aisen, Bateman, Chen, Gee, Kanekiyo, Li, Reyderman, Cohen, Froelich, Katayama, Sabbagh, Vellas, Watson, Dhadda, Irizarry, Kramer e Iwatsubo ⁵	CDR-SB	Diferença de -0,45 ponto em 18 meses	Desaceleração estatisticamente significativa, com magnitude absoluta modesta
Mintun, Lo, Evans, Wessels, Ardayfio, Andersen, Shcherbinin, Sparks, Sims, Brys, Apostolova, Salloway e Skovronsky ⁴	iADRS	Diferença de 3,20 pontos em 76 semanas	Resultado primário favorável, com desfechos secundários mistos
Sims, Zimmer, Evans, Lu, Ardayfio, Sparks, Wessels, Shcherbinin, Wang, Monkul Nery, Collins, Solomon, Salloway, Apostolova, Hansson, Ritchie, Brooks, Mintun e Skovronsky ⁶	iADRS	Diferença de 3,25 pontos no grupo tau baixo/médio e 2,92 na população combinada	Desaceleração estatisticamente significativa em estudo fase 3

Fonte: Elaboração própria, 2026.

A síntese de eficácia permite uma conclusão inicial: os dois fármacos apresentaram efeito clínico favorável em estudos de fase 3. A pergunta que permanece é o tamanho clínico desse efeito. A revisão rápida de Muir, Hill, Black e Smith identificou limiares previamente publicados para diferença clinicamente importante em escalas usadas em ensaios de Alzheimer. Para comprometimento cognitivo leve, foram considerados significativos aproximadamente +1 ponto no Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes, -5 pontos no Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, +2 a +3 pontos no Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale e -1 a -2 pontos no Mini-Mental State Examination. Para Alzheimer leve, os limiares foram ainda maiores.⁷ As diferenças médias observadas nos estudos de lecanemab e donanemab ficam abaixo de alguns desses limiares. Isso não anula os ensaios, mas obriga a distinguir efeito médio populacional, diferença clinicamente perceptível e possível benefício individual.

A dificuldade está em traduzir uma média de grupo para a vida de um paciente. Em doenças neurodegenerativas, desacelerar a perda pode ser relevante mesmo quando a escala muda pouco. A preservação de alguns meses de autonomia pode ter valor para a pessoa e para a família. Contudo, esse argumento não permite inflar o resultado. O texto científico deve manter as duas ideias juntas. Há benefício estatístico e biológico. Há também incerteza sobre a percepção clínica de sua magnitude.

Os biomarcadores mostraram resposta mais robusta que as escalas clínicas. O estudo fase 2b do lecanemab demonstrou redução de amiloide em PET no regime de 10 mg/kg a cada duas semanas.³ O Clarity AD confirmou redução de carga amiloide e alterações favoráveis em biomarcadores relacionados à doença.⁵ No estudo fase 2 do donanemab, houve redução acentuada de placas amiloides, com diferença de 85,06 centiloids em relação ao placebo.⁴ O TRAILBLAZER-ALZ 2 também demonstrou redução de amiloide e sustentou a lógica de interrupção do tratamento quando a carga amiloide atingisse níveis baixos, aspecto particular do donanemab.⁶

Essa dissociação relativa entre efeito biomarcador e magnitude clínica é uma das questões centrais da revisão. Lecanemab e donanemab alteram o alvo biológico que propõem atingir. A dúvida não é se removem amiloide, mas quanto essa remoção se converte em benefício funcional mensurável e clinicamente valorizado. A revisão Cochrane de 2026, ao avaliar anticorpos monoclonais anti-amiloide como classe, concluiu que os efeitos médios sobre cognição e função foram pequenos ou triviais, ao mesmo tempo em que houve aumento de eventos como edema cerebral e micro-hemorragias.²¹ Essa conclusão deve ser usada com cuidado, pois agrupa fármacos antigos e recentes, com mecanismos e desempenhos distintos. Ainda assim, ela funciona como contraponto metodológico necessário a uma leitura excessivamente otimista da remoção de amiloide.

Tabela 3: Segurança nos principais ensaios.

Estudo	Evento de segurança mais relevante	Achado principal
Swanson, Zhang, Dhadda, Wang, Kaplow, Lai, Lannfelt, Bradley, Rabe, Koyama, Reyderman, Berry, Berry, Gordon, Kramer e Cummings ³	ARIA-E	Incidência de 9,9% no regime 10 mg/kg a cada duas semanas
van Dyck, Swanson, Aisen, Bateman, Chen, Gee, Kanekiyo, Li, Reyderman, Cohen, Froelich, Katayama, Sabbagh, Vellas, Watson, Dhadda, Irizarry, Kramer e Iwatsubo ⁵	ARIA e reações infusionais	ARIA-E em 12,6% e reações infusionais em 26,4%
Mintun, Lo, Evans, Wessels, Ardayfio, Andersen, Shcherbinin, Sparks, Sims, Brys, Apostolova, Salloway e Skovronsky ⁴	ARIA-E e descontinuação	Edema ou efusão relacionados ao amiloide ocorreu com donanemab, em geral assintomático
Sims, Zimmer, Evans, Lu, Ardayfio, Sparks, Wessels, Shcherbinin, Wang, Monkul Nery, Collins, Solomon, Salloway, Apostolova, Hansson, Ritchie, Brooks, Mintun e Skovronsky ⁶	ARIA-E e eventos graves	ARIA-E em 24,0%; 52 casos sintomáticos; três mortes no grupo donanemab e uma no placebo consideradas relacionadas ao tratamento

Fonte: Elaboração própria, 2026.

A segurança é o eixo em que a interpretação clínica se torna mais concreta. No Clarity AD, ARIA-E ocorreu em 12,6% dos participantes tratados com lecanemab, e reações infusionais em 26,4%.⁵ No TRAILBLAZER-ALZ 2, ARIA-E ocorreu em 24,0% dos pacientes tratados com donanemab, com 52 casos sintomáticos. 6 Esses eventos não podem ser tratados como notas de rodapé. Eles reorganizam o modo como o tratamento precisa ser prescrito, monitorado e interrompido.

A revisão de Jeong, Suh, Kim, Lemere, Lim e Lee ajuda a compreender a natureza clínico-radiológica da ARIA. O fenômeno é descrito como resultado de alterações de integridade vascular e permeabilidade, levando a edema ou efusão em ARIA-E e a depósitos de produtos hemáticos em ARIA-H. 8 As sequências mínimas recomendadas para avaliação são T2-FLAIR, T2* gradient echo ou susceptibility weighted imaging e diffusion weighted imaging. 8 FLAIR é essencial para ARIA-E, T2* ou susceptibility weighted imaging para ARIA-H, e diffusion weighted imaging auxilia a diferenciar ARIA de isquemia aguda ou subaguda.⁸

As recomendações da American Society of Neuroradiology reforçam esse ponto em linguagem operacional. ARIA ocorre em cerca de 10% a 30% dos participantes tratados com imunoterapias anti-amiloide, e a maior parte dos casos é assintomática, detectada em ressonâncias de vigilância.⁹ Quando sintomática, pode cursar com cefaleia, confusão, tontura, alterações visuais, apraxia ou déficits focais.⁹ A semelhança com acidente vascular cerebral é uma preocupação prática. Tratar um quadro de ARIA como isquemia aguda e administrar trombolítico pode resultar em hemorragia intracraniana grave.⁹

O risco não é igual entre os pacientes. As recomendações de uso apropriado do lecanemab defendem que candidatos tenham comprometimento cognitivo leve ou demência leve por Alzheimer, confirmação de patologia amiloide por PET ou líquido, faixa cognitiva compatível com doença inicial e ausência de fatores de risco importantes para sangramento.¹⁵ Também recomendam genotipagem ApoE para informar risco de ARIA e cautela importante em pacientes que necessitam anticoagulação. 15 Para donanemab, as recomendações de uso apropriado indicam pacientes em estágios clínicos 3 a 4, Mini-Mental State Examination entre 20 e 30 ou avaliação equivalente, confirmação de patologia de Alzheimer por PET ou líquido e ressonância pré-tratamento recente.¹⁶ Tau PET não é exigido para elegibilidade clínica, embora possa ajudar a estimar benefício individual.¹⁶

Esse ponto mostra uma diferença entre ensaio e prática. O TRAILBLAZER-ALZ 2 utilizou tau PET para estratificação, enquanto o uso real admite que esse exame pode não estar disponível.^{6,16} A transição da pesquisa para o consultório exige simplificações, mas cada simplificação pode alterar a população tratada. Se a elegibilidade fica mais ampla que a dos ensaios, aumenta a incerteza sobre eficácia e segurança. Se fica tão restrita quanto os ensaios, o tratamento se torna acessível apenas a uma fração pequena dos pacientes.

No Brasil, essa tensão é ainda mais evidente. O position paper brasileiro destaca quatro problemas principais: magnitude modesta do benefício, elegibilidade em cenário real, custo elevado e risco de uso indiscriminado em pacientes não elegíveis, como assintomáticos ou pessoas com demência moderada a grave.¹⁰ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária registrou o donanemab para comprometimento cognitivo leve e demência leve associados à doença de Alzheimer em adultos heterozigotos ou não portadores de ApoE $\epsilon 4$.¹¹ O lecanemab foi registrado para doença de Alzheimer em fase inicial, com patologia amiloide confirmada e a mesma restrição quanto a ApoE $\epsilon 4$.¹² Essas indicações regulatórias já mostram que o tratamento nasce, no Brasil, como uma terapia de uso seletivo.

A comparação entre aprovação regulatória e incorporação sistêmica também é relevante. O National Institute for Health and Care Excellence concluiu, em 2025, que os benefícios de lecanemab e donanemab permaneciam pequenos demais para justificar os custos adicionais ao National Health Service, incluindo aquisição, administração e monitoramento.²⁰ Essa decisão não invalida os ensaios clínicos. Ela responde a

outra pergunta. Enquanto a agência regulatória pergunta se o medicamento possui relação benefício-risco aceitável para determinada indicação, um sistema de saúde precisa perguntar se consegue entregar esse tratamento com segurança, equidade e custo justificável.

A discussão sobre biomarcadores sanguíneos se insere nesse ponto. A diretriz da Alzheimer's Association de 2025 propõe que testes sanguíneos com sensibilidade de pelo menos 90% e especificidade de pelo menos 75% podem ser usados como triagem em serviços especializados, e que testes com sensibilidade e especificidade de pelo menos 90% podem substituir PET amiloide ou líquido em determinados contextos.¹⁷ Ao mesmo tempo, a diretriz ressalta que muitos testes disponíveis não atingem esses limiares e que biomarcadores sanguíneos não substituem avaliação clínica completa.¹⁷ Para o Brasil, isso sugere um caminho possível de ampliação de acesso diagnóstico, mas não uma solução imediata.

A revisão também evidencia limitações metodológicas dos estudos incluídos. Os ensaios foram randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, o que fortalece a validade interna. No entanto, foram conduzidos em populações altamente selecionadas, com confirmação biomarcadora, critérios rígidos de ressonância, exclusão de pacientes com risco hemorrágico elevado e acompanhamento intensivo.³⁻⁶ A validade externa é, portanto, limitada. Pacientes da vida real tendem a ser mais idosos, ter mais comorbidades, usar mais medicamentos e acessar serviços menos coordenados que os centros de pesquisa.¹⁶

Outro aspecto é o financiamento. Os ensaios principais foram patrocinados pelas empresas desenvolvedoras dos fármacos, com participação dos patrocinadores em desenho, condução, análise ou interpretação dos dados.⁶ Isso não invalida os resultados, mas deve ser reconhecido como elemento de avaliação crítica. Em uma área marcada por forte expectativa pública e interesse comercial, a independência de estudos de vida real será decisiva para definir o lugar desses medicamentos na prática.

A ausência de metanálise nesta revisão decorre de escolha metodológica. Lecanemab e donanemab não foram comparados diretamente. Os estudos diferem quanto a escala primária, critérios de entrada, carga de tau, posologia, estratégia de interrupção e apresentação de desfechos. Agrupar esses resultados em um único efeito quantitativo poderia produzir uma aparência de precisão maior do que a evidência permite. A síntese narrativa estruturada preserva melhor as diferenças entre os fármacos e evita uma comparação indireta indevida.

A leitura integrada dos estudos aponta para uma conclusão intermediária. Lecanemab e donanemab não são apenas novas versões de tratamentos sintomáticos. Eles reduzem amiloide e desaceleram, em média, o declínio cognitivo-funcional em pacientes com Alzheimer inicial. Ao mesmo tempo, não representam cura, reversão clínica nem intervenção ampla para qualquer pessoa com demência. Seu uso racional exige diagnóstico biológico, seleção de estágio, avaliação de risco genético e hemorrágico, ressonância seriada e decisão compartilhada com paciente e cuidador.

Essa conclusão pode parecer menos sedutora que a ideia de uma ruptura terapêutica. Ainda assim, é a mais fiel aos dados. O avanço real desses anticorpos talvez esteja menos em resolver a doença de Alzheimer e mais em inaugurar um modo novo de tratá-la, no qual a prescrição depende da convergência entre biologia, imagem, cognição, risco vascular, custo e capacidade institucional. Esse novo modo pode abrir caminhos relevantes. Também pode aumentar desigualdades se for incorporado sem planejamento.

CONCLUSÃO

A Lecanemab e donanemab demonstraram redução de carga amiloide e desaceleração do declínio cognitivo-funcional em pacientes com doença de Alzheimer inicial, particularmente em populações com confirmação biomarcadora e acompanhamento estruturado. Os ensaios de

fase 3 sustentam benefício estatisticamente significativo, mas a magnitude absoluta do efeito foi moderada, sem evidência de reversão da doença ou melhora cognitiva propriamente dita.

A segurança permanece como limite central. ARIA-E, ARIA-H, reações infusionais e eventos hemorrágicos raros exigem seleção rigorosa, genotipagem ApoE quando disponível, ressonância magnética basal e seriada, além de equipe preparada para reconhecer sintomas que podem mimetizar acidente vascular cerebral. Assim, a eficácia desses fármacos não pode ser separada das condições práticas necessárias para seu uso seguro.

No Brasil, a incorporação clínica tende a ser particularmente complexa. O acesso a diagnóstico biomarcador, especialistas em cognição, ressonância seriada, centros de infusão e manejo de ARIA é desigual. Portanto, lecanemab e donanemab devem ser compreendidos como terapias de avanço real, mas condicionado. Seu lugar na prática dependerá de dados de seguimento prolongado, estudos de vida real, avaliação de custo-efetividade e organização de linhas de cuidado capazes de oferecer o tratamento aos pacientes corretos, com risco aceitável e expectativa clínica realista.

REFERÊNCIAS

1. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562.
2. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, Hansson O, Ho C, Jagust W, McDade E, Molinuevo JL, Okonkwo OC, Pani L, Rafii MS, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Teunissen CE, Carrillo MC. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143-5169.
3. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, Lannfelt L, Bradley H, Rabe M, Koyama A, Reyderman L, Berry DA, Berry S, Gordon R, Kramer LD, Cummings JL. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):80.
4. Mintun MA, Lo AC, Evans CD, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1691-1704.
5. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
6. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Monkul Nery ES, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Apostolova LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527.
7. Muir RT, Hill MD, Black SE, Smith EE. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: rapid review. *Alzheimers Dement*. 2024;20(5):3352-3363.
8. Jeong SY, Suh CH, Kim SJ, Lemere CA, Lim JS, Lee JH. Amyloid-related imaging abnormalities in the era of anti-amyloid beta monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: recent updates on clinical and imaging features and MRI monitoring. *Korean J Radiol*. 2024;25(8):726-741.
9. Cogswell PM, Andrews TJ, Barakos JA, Barkhof F, Bash S, Benayoun MD, Chiang GC, Franceschi AM, Jack CR Jr, Pillai JJ, Poussaint TY, Raji CA, Ramanan VK, Tanabe J, Tanenbaum L, Whitlow CT, Yu FF, Zaharchuk G, Zeinab M, Benzinger TS. Alzheimer disease anti-amyloid immunotherapies: imaging recommendations and practice considerations for monitoring of amyloid-related imaging abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2025.
10. Barbosa BJAP, Resende EPF, Castilhos RM, Borelli WV, Frota NAF, Balthazar MLF, Amato Filho ACS, Smid J, Barbosa MT, Coutinho AM, Souza LC, Schilling LP, Silva MNM, Fernandes GBP, Bertolucci PHF, Nitrini R, Engelhardt E, Forlenza OV, Caramelli P, Brucki SMD, Studart-Neto A. Use of anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease in Brazil: a position paper from the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2024;18:e2024C002.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Kisunla (donanemabe): novo registro. Brasília: Anvisa; 2025.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Leqembi (lecanemabe): novo registro. Brasília: Anvisa; 2025.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
14. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, Hartmann-Boyce J, Ryan R, Shepperd S, Thomas J, Welch V, Thomson H. Synthesis without meta-analysis

in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ*. 2020;368:l6890.

15. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, Hendrix S, Selkoe D, Weiner M, Petersen RC, Salloway S. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(3):362-377.

16. Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Greenberg SM, Hendrix SB, Petersen RC, Weiner M, Salloway S, Cummings J. Donanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12:100150.

17. Palmqvist S, Whitson HE, Allen LA, Suarez-Calvet M, Galasko D, Karikari TK, Okrahvi H, Paczynski M, Schindler SE, Teunissen CE, Zetterberg H, Carrillo MC, Edelmayer RM, Mahinrad S, McAteer MB, Kahale LA, Pahlke S, Tampi MP. Alzheimer's Association clinical practice guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings. *Alzheimers Dement*. 2025;21:e70535.

18. Food and Drug Administration. Leqembi (lecanemab-irmb) prescribing information. Silver Spring: FDA; 2025.

19. Food and Drug Administration. Kisunla (donanemab-azbt) prescribing information. Silver Spring: FDA; 2025.

20. National Institute for Health and Care Excellence. Final draft guidance finds benefits of 2 Alzheimer's treatments remain too small to justify the additional cost to the NHS. London: NICE; 2025.

21. Cochrane Central Editorial Service. Amyloid-beta-targeting monoclonal antibodies for people with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2026;4:CD0162.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

PAULO HENRIQUE LUIS DA SILVA JÚNIOR

Rua Rio de Janeiro, s/n, Quadra 27, Lot 18, Vale das Goiabeiras, Inhumas/GO, Brasil.

E-mail: paulo.junior@discente.ufg.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0009-0009-6823-3525>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Paulo Henrique Luis da Silva Júnior - <http://lattes.cnpq.br/1532039100593458> - <https://orcid.org/0009-0004-2846-762X>

Yanley Lúcio Nogueira - <http://lattes.cnpq.br/1045762578931468> - <https://orcid.org/0000-0003-1682-2714>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 29/09/2026.

FIBRILAÇÃO ATRIAL E PREVENÇÃO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS: REVISÃO DAS ESTRATÉGIAS ATUAIS

ATRIAL FIBRILLATION AND PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC EVENTS: A REVIEW OF CURRENT STRATEGIES

RAFAEL COSTA LIMA¹, VITOR DAVI FERREIRA¹, AIRTON SILVA DE SANTANA¹, MATEUS DE SOUZA ARRAES RIOS PINTO¹,
HUMBERTO GRANER MOREIRA¹

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

A fibrilação atrial representa a taquiarritmia supraventricular sustentada mais prevalente na prática clínica global, configurando um grave problema de saúde pública devido ao seu impacto direto na morbimortalidade cardiovascular e no risco de acidente vascular cerebral isquêmico. Este artigo de revisão analisa e sintetiza as estratégias farmacológicas e não farmacológicas contemporâneas voltadas para a prevenção de eventos tromboembólicos nesses pacientes. Metodologicamente, realizou-se um levantamento sistemático de diretrizes nacionais e internacionais, ensaios clínicos controlados e metanálises de alto impacto. Os resultados apontam para uma mudança paradigmática na estratificação de risco, centralizada em comorbidades estruturais objetivas, além da consolidação definitiva dos anticoagulantes orais diretos como terapia de primeira linha devido à sua previsibilidade farmacocinética e superior perfil de segurança hemorrágica. Adicionalmente, a oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo fixa-se como alternativa mecânica eficaz em cenários de contraindicação farmacológica de longo prazo. Conclui-se que a abordagem integrada e holística, unindo a precisão da anticoagulação moderna ao manejo rigoroso de fatores de risco subjacentes, é indispensável para mitigar desfechos catastróficos periféricos. Contudo, lacunas sobre a sub-representação de populações com disfunção renal terminal demandam atenção, sugerindo-se que investigações futuras explorem os novos inibidores do fator XI e o uso de dispositivos vestíveis para o refinamento da medicina de precisão na cardiologia.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral, Anticoagulantes, Fibrilação atrial, Prevenção secundária, Tromboembolia.

ABSTRACT

Atrial fibrillation represents the most prevalent sustained supraventricular tachyarrhythmia in global clinical

practice, configuring a serious public health problem due to its direct impact on cardiovascular morbidity and mortality and the risk of ischemic stroke. This review article analyzes and synthesizes contemporary pharmacological and non-pharmacological strategies aimed at preventing thromboembolic events in these patients. Methodologically, a systematic survey of high-impact national and international guidelines, controlled clinical trials, and meta-analyses was conducted. The results point to a paradigmatic shift in risk stratification, centered on objective structural comorbidities, in addition to the definitive consolidation of direct oral anticoagulants as first-line therapy due to their predictable pharmacokinetics and superior hemorrhagic safety profile. Additionally, percutaneous occlusion of the left atrial appendage is established as an effective mechanical alternative in scenarios of long-term pharmacological contraindication. It is concluded that an integrated and holistic approach, uniting the precision of modern anticoagulation with the rigorous management of underlying risk factors, is indispensable to mitigate catastrophic peripheral outcomes. However, gaps regarding the underrepresentation of populations with end-stage renal disease demand attention, suggesting that future investigations explore new factor XI inhibitors and the use of wearable devices to refine precision medicine in cardiology.

Keywords: Anticoagulants, Atrial fibrillation, Cerebrovascular accident, Secondary prevention, Thromboembolism.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é reconhecida como a taquiarritmia supraventricular sustentada mais comum na prática clínica global, apresentando uma prevalência que aumenta progressivamente com a idade.¹ A relevância clínica desta arritmia reside na sua associação direta com a elevação da morbimortalidade cardiovascular, resultando em um risco cinco vezes maior de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, além de estar ligada ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca¹. Eventos tromboembólicos associados à FA tendem a ser mais graves, o que torna a prevenção desses desfechos o pilar fundamental do manejo terapêutico.¹

Historicamente, os antagonistas da vitamina K (AVK), como a varfarina, estabeleceram-se como o tratamento padrão para a prevenção de AVC na FA.^{1,2} Contudo, limitações como janela terapêutica estreita, necessidade de monitoramento frequente e múltiplas interações medicamentosas impulsionaram o desenvolvimento dos anticoagulantes orais diretos (DOACs).^{1,2,3} Evidências robustas indicam que fármacos como apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana oferecem eficácia igual ou superior à varfarina, apresentando um perfil de segurança biológica favorável, principalmente na redução de hemorragias intracranianas.³⁻⁶

Apesar desses avanços, ainda persistem muitas lacunas e incertezas sobre o manejo de subgrupos populacionais específicos e de alta vulnerabilidade. Pacientes muito idosos, indivíduos com baixo peso corporal ou portadores de doença renal crônica avançada foram frequentemente pouco representados nos grandes ensaios clínicos.⁷⁻¹⁰ Além disso, a conduta, para pacientes sobreviventes de hemorragia intracraniana espontânea e que necessitam de proteção antitrombótica, permanece um dilema terapêutico complexo, em que o equilíbrio entre o benefício isquêmico e o risco de novos sangramentos fatais ainda não está plenamente consolidado.¹¹

A síntese atualizada das evidências e o aprimoramento dos modelos de estratificação são indispensáveis para guiar a seleção personalizada do agente e o momento ideal para intervenção.^{1,12,13} Abordar essas nuances é essencial para mitigar desfechos catastróficos e aprimorar a precisão na gestão da saúde cardiovascular. Para pacientes com contraindicações absolutas à anticoagulação farmacológica, a oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo apareceu como uma alternativa mecânica eficaz, que consiste em isolar a principal estrutura formadora de trombos.^{14,15}

OBJETIVOS

Investigar as estratégias atuais de prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial, por meio de revisão integrativa da literatura, avaliando os mecanismos de estratificação de risco, a eficácia e a segurança dos anticoagulantes orais diretos, as terapias de oclusão do apêndice atrial esquerdo e as perspectivas futuras relacionadas aos inibidores do fator XI e às tecnologias de monitoramento contínuo.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter analítico-descritivo, realizada com o objetivo de analisar as evidências científicas acerca da prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial. A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Foram utilizados os descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): Atrial Fibrillation, Thromboembolism, Stroke Prevention e Anticoagulants, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, utilizando-se a seguinte estratégia de busca: ("Atrial Fibrillation") AND ("Thromboembolism" OR "Stroke Prevention") AND ("Anticoagulants").

Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2026, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os critérios de inclusão foram: artigos completos disponíveis na íntegra; estudos relacionados à prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial; ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas; além de publicações dentro do recorte temporal estabelecido. Foram excluídos estudos duplicados, relatos de caso, cartas ao editor, artigos incompletos e publicações que não abordavam diretamente a temática proposta.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas: identificação, triagem e elegibilidade, seguindo os princípios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Inicialmente, foram identificados 290 artigos nas bases de dados selecionadas. Em seguida, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura completa, resultando na seleção final de 20 estudos que atenderam integralmente aos critérios previamente estabelecidos.

Foram analisadas as seguintes variáveis: ano de publicação, tipo de estudo, perfil populacional, estratégias de prevenção tromboembólica, eficácia e segurança terapêutica, bem como os principais desfechos clínicos relacionados à ocorrência de eventos tromboembólicos. Os dados foram organizados em tabelas e analisados de forma descritiva, por meio de síntese narrativa das evidências encontradas.

Por se tratar de estudo baseado em dados secundários disponíveis na literatura científica, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram Mecanismos de Estratificação de Risco Tromboembólico e Limiares Terapêuticos

A abordagem contemporânea para a prevenção de fenômenos tromboembólicos na fibrilação atrial fundamenta-se na identificação precisa de fatores preditores de injúria vascular e estase sanguínea. Historicamente, ferramentas como o escore CHADS2 cumpriam o papel de triagem inicial; todavia, a literatura científica internacional evidenciou limitações significativas em sua sensibilidade, especialmente na identificação de pacientes classificados como de risco intermediário que, na realidade, evoluíam com desfechos isquêmicos catastróficos.¹ A transição para o escore CHA2DS2-VASc refinou a avaliação ao

incorporar variáveis biológicas de alto impacto, como a doença vascular periférica, o sexo e faixas etárias mais estratificadas, permitindo uma calibração mais fidedigna do risco de acidente vascular cerebral isquêmico.¹

Os dados derivados dos estudos epidemiológicos revisados confirmam que a aplicação sistemática do CHA2DS2-VASc modificou substancialmente o limiar para o início da terapia anticoagulante oral. Atualmente, a recomendação consensual estabelece que uma pontuação igual ou superior a dois pontos para homens, e igual ou superior a três pontos para mulheres, configura indicação de classe I para a introdução de agentes antitrombóticos.¹ No entanto, o grande debate na prática médica reside na conduta diante do risco limítrofe, representado por uma pontuação de um para homens e dois para mulheres. Nesses cenários, a análise individualizada de biomarcadores adicionais e de parâmetros ecocardiográficos, como o volume do átrio esquerdo e a velocidade de esvaziamento do apêndice atrial, atua como fator de desempate clínico de alta precisão.¹

Paralelamente, a avaliação do risco hemorrágico não deve ser utilizada como um fator de exclusão para a anticoagulação, mas sim como uma ferramenta de vigilância para a modificação de fatores de risco passíveis de intervenção. O emprego do escore HAS-BLED consolidou-se na rotina clínica não para contraindicar a terapia protetora, mas para alertar a equipe multidisciplinar sobre a necessidade de monitoramento rigoroso e controle estrito de variáveis como a hipertensão arterial descontrolada, o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides e a labilidade da razão normatizada internacional em usuários de varfarina.¹ Os dados compilados demonstram que pacientes com HAS-BLED elevado (maior ou igual a 3) obtêm, paradoxalmente, o maior benefício líquido em termos de redução de mortalidade quando adequadamente anticoagulados com agentes de melhor perfil de segurança.¹

Tabela 1¹: Estratificação de risco tromboembólico e taxas anuais de acidente vascular cerebral de acordo com o escore CHA2DS2-VASc.

Pontuação do Escore	Categoria de Risco	Taxa Anual de AVC Isquêmico (%)	Recomendação Terapêutica
0 (Homens) / 1 (Mulheres)	Baixo	0,0 - 0,2	Nenhuma terapia antitrombótica
1 (Homens) / 2 (Mulheres)	Intermediário	0,6 - 1,3	Anticoagulação deve ser considerada
Maior ou igual a 2 (Homens) / Maior ou igual a 3 (Mulheres)	Alto	2,2 - 9,6	Anticoagulação oral mandatória

Fonte: Adaptado da Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial – 2025.¹

Eficácia Comparativa e Perfil de Segurança dos Anticoagulantes Orais Diretos

A introdução dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) modificou o paradigma do manejo antitrombótico na fibrilação atrial não valvular. Os dados combinados de grandes ensaios clínicos randomizados de fase três — comparando a rivaroxabana, apixabana, dabigatrana e edoxabana à tradicional varfarina — revelaram que os novos agentes são, no mínimo, não inferiores aos antagonistas da vitamina K na prevenção do acidente vascular cerebral isquêmico e do embolismo sistêmico.³⁻⁶ Contudo, a grande vantagem competitiva dos DOACs reside no seu perfil de segurança biológica, expressado por uma redução consistente e superior a 50% na ocorrência de hemorragias intracranianas, que representam a complicação mais temida da terapia anticoagulante tradicional.³⁻⁶

No plano farmacocinético, a inibição direta de fatores específicos da cascata de coagulação — o fator Xa pela rivaroxabana, apixabana e edoxabana, e o fator IIa (trombina) pela dabigatrana — elimina a instabilidade biológica característica da varfarina, dispensando o controle laboratorial rotineiro e mitigando o risco de flutuações terapêuticas causadas por variações na dieta ou uso de antibióticos.¹⁻² Adicionalmente, as análises de subgrupos baseadas em dados de mundo real evidenciam que a apixabana apresenta o melhor perfil de segurança gastrointestinal entre os inibidores do fator Xa, enquanto a dabigatrana de 150 mg demonstrou superioridade estatística na redução do acidente vascular cerebral isquêmico quando comparada diretamente à dose padrão de varfarina.^{3,4,6,7}

Um desafio crítico discutido na literatura diz respeito ao manejo de pacientes idosos e com graus variados de disfunção renal crônica, uma vez que todos os DOACs dependem, em menor ou maior grau, da depuração renal para sua eliminação. A dabigatrana apresenta a maior taxa de excreção por via renal (aproximadamente 80%), o que exige extrema cautela ou contraindicação em pacientes com ritmo de filtração glomerular estimado inferior a 30 mL/min.^{1,8} Para o manejo desse perfil populacional complexo, os inibidores do fator Xa, notadamente a apixabana e a rivaroxabana, adaptados mediante critérios estritos de redução de dose baseados em creatinina sérica, idade e peso corporal, mostraram-se mais seguros e eficazes na preservação da função renal a longo prazo e na prevenção de sangramentos maiores.⁸

Avanços na Terapia Intervencionista: Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo

Para a parcela de pacientes acometida por fibrilação atrial que apresenta contraindicações formais e absolutas à anticoagulação de longo prazo — como sobreviventes de hemorragias intracranianas espontâneas recidivantes, portadores de malformações arteriovenosas cerebrais intransitáveis ou indivíduos com sangramentos gastrointestinais graves de foco não tratável —, a medicina cardiovascular desenvolveu estratégias baseadas em barreiras mecânicas. Uma vez que mais de 90% dos trombos originados no átrio esquerdo em pacientes com fibrilação atrial não valvular desenvolvem-se no interior do apêndice atrial esquerdo, o isolamento mecânico dessa estrutura anatômica tornou-se um alvo terapêutico altamente atraente e eficaz.^{14,15}

Os resultados clínicos de ensaios randomizados de longo prazo confirmam que a oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo, utilizando dispositivos endovasculares, oferece proteção contra o acidente vascular cerebral isquêmico não inferior àquela proporcionada pela varfarina.^{14,15} No que tange aos desfechos de segurança a longo prazo, a exclusão mecânica do apêndice resultou em uma redução drástica nas taxas de sangramento global após o período inicial de endotelização do dispositivo, que tipicamente requer uma terapia antitrombótica transitória de curto prazo com antiagregantes plaquetários ou anticoagulação em baixas doses.^{14,15}



Figura 1¹⁶: Representação esquemática do mecanismo de oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo.

Fonte: Montenegro et al. ¹⁶. Imagem cedida por St. Jude Medical Inc.

A seleção do paciente candidato à oclusão mecânica deve ser conduzida por uma equipe multidisciplinar de cardiologia, baseando-se em exames de imagem de alta resolução. O ecocardiograma transesofágico bidimensional e tridimensional, associado à angiotomografia computadorizada de coração, constitui o padrão-ouro para mapear a anatomia complexa do apêndice atrial, que varia entre os fenótipos conhecidos na literatura médica como asa de frango, biruta, brócolis ou cacto.^{14,15} Os estudos apontam que o sucesso do implante e a ausência de vazamentos peridispositivo residuais significativos (menores ou iguais a 5 mm) estão diretamente correlacionados com a redução sustentada dos eventos embólicos e com o sucesso do desmame definitivo da terapia anticoagulante sistêmica.^{14,15}

Novas Fronteiras e Perspectivas Futuras: Inibidores do Fator XI e Dispositivos Vestíveis

A busca contínua pela dissociação definitiva entre a eficácia antitrombótica e o risco hemorrágico impulsionou a ciência translacional em direção a novos alvos na cascata de coagulação. O fator XI da coagulação emergiu como o componente biológico ideal para essa modulação de nova geração. Estudos genéticos e epidemiológicos observaram que indivíduos com deficiência congênita do fator XI apresentam um risco significativamente reduzido de eventos tromboembólicos e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, sem demonstrar propensão a sangramentos espontâneos ou hemorragias maiores decorrentes de traumas de grande porte.^{18,19}

Os dados preliminares de ensaios clínicos de fase dois avaliando agentes inibidores do fator XI — que incluem anticorpos monoclonais de administração parenteral, pequenos compostos sintéticos de uso oral e oligonucleotídeos antisense — em pacientes com fibrilação atrial revelaram resultados extremamente promissores. Esses novos fármacos demonstraram uma redução dose-dependente na atividade do fator XI, associada a taxas de eventos hemorrágicos virtualmente idênticas às observadas nos grupos tratados com placebo, mantendo uma eficácia protetora equivalente à dos DOACs convencionais. Essa inovação abre uma nova perspectiva de tratamento para a população atualmente negligenciada devido ao alto risco de sangramento, inaugurando o conceito de anticoagulação com potencial hemorrágico próximo a zero.^{18,19}

Paralelamente às inovações farmacológicas, a transformação digital na cardiologia, impulsionada pelo uso de dispositivos vestíveis de monitoramento contínuo, modificou a detecção e o manejo temporal da fibrilação atrial. Relógios inteligentes e sensores portáteis equipados com algoritmos de fotopletismografia e eletrocardiografia de canal único permitem o diagnóstico precoce da arritmia subclínica em indivíduos assintomáticos. A discussão atual na literatura médica concentra-se no conceito de anticoagulação direcionada ou intermitente (conhecida popularmente como pílula no bolso), em que o paciente de risco intermediário inicia a terapia antitrombótica temporária apenas quando o dispositivo vestível detecta uma carga de fibrilação atrial superior a um limiar crítico de horas contínuas, evitando a exposição desnecessária aos riscos de sangramento durante períodos prolongados de ritmo sinusal estável.^{1,17}

CONCLUSÃO

A otimização das estratégias de prevenção tromboembólica na fibrilação atrial consolida-se como um dos pilares mais eficazes para a redução da morbidade e o prolongamento da sobrevida global na população cardiopata. A evolução das evidências científicas demonstra de forma contundente que o manejo dessa arritmia superou a visão restrita do controle puramente eletrofisiológico do ritmo ou da frequência cardíaca. A abordagem contemporânea exige uma visão integrada e holística, na qual a proteção antitrombótica é priorizada e guiada por ferramentas de estratificação de risco clínico mais objetivas e simplificadas, as quais removem variáveis demográficas de baixa especificidade e concentram a tomada de decisão em comorbidades cardiovasculares reais e modificáveis.

A consolidação dos anticoagulantes orais diretos como terapia de primeira linha transformou o perfil de segurança e a adesão terapêutica na prática clínica, superando as históricas limitações e as instabilidades farmacocinéticas associadas aos antigos moduladores da vitamina K. Verificou-se que a previsibilidade de resposta biológica dessas novas classes farmacológicas reduziu de maneira drástica a incidência de desfechos hemorrágicos catastróficos, notadamente os sangramentos intracranianos, sem comprometer a eficácia na prevenção do acidente vascular cerebral isquêmico. Paralelamente, para a parcela de pacientes que apresenta contraindicações formais ou refratariedade ao manejo anticoagulante de longo prazo, o avanço das técnicas intervencionistas de oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo fixou-se como uma alternativa terapêutica segura, mecânica e biologicamente viável.

Apesar do avanço conceitual e clínico, este estudo de revisão apresenta limitações inerentes à transição temporal das diretrizes médicas e à heterogeneidade dos perfis de pacientes avaliados na literatura, visto que populações com disfunção renal terminal ou valvulopatias reumáticas graves permanecem frequentemente sub-representadas nos grandes ensaios clínicos de anticoagulantes diretos. Adicionalmente, a variabilidade na infraestrutura de acesso a exames de imagem avançados e a terapias intervencionistas de alto custo em diferentes cenários de saúde pública limita a aplicabilidade universal e imediata de certas recomendações de vanguarda.

Para investigações e pesquisas futuras, sugere-se o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados focados na validação de segurança e eficácia dos novos inibidores do fator onze da coagulação, os quais prometem dissociar ainda mais o risco trombótico do risco hemorrágico, inaugurando uma era de anticoagulação com potencial de sangramento próximo ao zero. Recomenda-se também a condução de estudos longitudinais voltados para a integração de inteligência artificial e dispositivos vestíveis de monitoramento contínuo, avaliando o impacto clínico da anticoagulação intermitente ou direcionada estritamente por episódios de carga de arritmia detectados em tempo real, refinando os preceitos da medicina de precisão na cardiologia.

REFERÊNCIAS

1. Cintra FD, Pisani CF, Rezende AGS, Henz BD, Armaganijan LV, Pimentel M, Lopes RD, Nascimento TA, Lorga Filho AM, Albuquerque ALT, Fagundes A, Lacalle AA, Rodrigues ALC, D'Avila A, Paola AAV de, Borges AP, Kalil CAA, Miranda CES, Duarte CE, Brandão CMA, Moreira DAR, Sobral Filho DC, Hachul DT, Saad EB, Arfelli E, Mateo EIP, Bragança EOV, Moraes Neto FR, Darrieux FCC, Fenelon G, Lima GG, Atié J, Leal JCF, Jorge JCM, Mateos JCP, Moreira JM, Vasconcelos JTM, Zimerman LI, Sacilotto L, Magalhães LP, Silva LRL, Leal MG, Silva MA, Figueiredo MJO, Pinheiro MVT, Scanavacca MI, Souza OF, Costa RA, Kuniyoshi RR, Almeida RMSSA, Boghossian SHC, Wu TC, Rodrigues TR, Andrade VS. Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial – 2025. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 122, n. 9, e20250618, 2025.
2. Mocini D, Di Fusco SA, De Luca L, Caldarola P, Cipriani M, Corda M, Di Lenarda A, De Nardo A, Francese GM, Napoletano C, Navazio A, Riccio C, Roncon L, Tizzani E, Nardi F, Urbinati S, Valente S, Gulizia MM, Gabrielli D, Oliva F, Colivicchi F. ANMCO position paper “Appropriateness of prescribing direct oral anticoagulants in stroke and systemic thromboembolism prevention in adult patients with non-valvular atrial fibrillation”. European Heart Journal Supplements, v. 24, n. Supplement_C, p. C278–C288, 1 maio 2022.
3. Patel P, Patel SH, Siddegowda A, Potini BR, Miriyala V, Patel D, Singh N. Effectiveness of Novel Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus, v. 16, n. 5, 30 maio 2024.
4. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA, Patel MR, Wallentin L, Alexander JH, Bahit MC, Benz AP, Bohula EA, Chao TF, Dyal L, Ezekowitz M, Fox KAA, Gencer B, Halperin JL, Hijazi Z, Hohnloser SH, Hua K, Hylek E, Kato ET, Kuder J, Lopes RD, Mahaffey KW, Oldgren J, Piccini JP, Ruff CT, Steffel J, Wojdyla D, Granger CB. Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials with Interaction Testing by Age and Sex. Circulation, v. 145, n. 4, 5 jan. 2022.
5. Chan Y-H, Chen S-W, Chan C-Y, Chao T-F. Comparative safety and effectiveness of non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: A network meta-analysis. Journal of the Formosan Medical Association, v. 123, n. 5, p. 578–586, 1 maio 2024.
6. Srivastava M, Gulia A, Patel KK, Upadhyay AD, Vibha D, Kumar P. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis of randomized trials. Indian Heart Journal, 9 dez. 2025.
7. Zhao X, Luo J, Pan X, Fang L, Liu C. Efficacy and safety of anticoagulants in elderly atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. BMC Cardiovascular Disorders, v. 25, n. 1, 24 maio 2025.
8. Rhee T-M, Lee S-R, Choi E-K, Oh S, Lip GYH. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Cardiovascular Medicine, v. 9, 10 jun. 2022.
9. Elshafei MN, El-Bardissy A, Salem M, Abdelmoneim MS, Khalil A, Elhadad S, Danjuma M. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Patients with Low Bodyweight who have Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Cardiovascular Drugs, v. 24, n. 2, p. 255–271, 22 fev. 2024.
10. Doni K, Bühn S, Weise A, Mann N-K, Hess S, Sönnichsen A, Salem S, Pieper D, Thürmann P, Mathes T. Safety outcomes of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroup analyses from randomized controlled trials. GeroScience, 1 jun. 2023.
11. Papageorgiou NM, Palaioimou L, Theodorou A, Bakola E, Chondrogianni M, Papagiannopoulou G, Safouris A, Anagnou E, Tsalouchidou P-E, Koutsouraki E, Karapanayiotides T, Boviatis E, Krogias C, Giannopoulos S, Aguiar de Sousa D, Katan M, Steiner T, Tsigoulis G. Safety and efficacy of oral anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, v. 18, p. 17562864251406065, 2025.
12. Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S, Paciaroni M, Thomalla G, Michel P, Nedeltchev K, Bonati LH, Ntaios G, Gattlinger T, Sandset E-C, Kelly P, Lemmens R, Sylaja PN, Aguiar de Sousa D, Bornstein NM, Gdovinova Z, Yoshimoto T, Tiainen M, Thomas H, Krishnan M, Shim GC, Gumbinger C, Vehoff J, Zhang L, Matsuzono K, Kristoffersen E, Desfontaines P, Vanacker P, Alonso A, Yakushiji Y, Kulyk C, Hemelsoet D, Poli S, Paiva Nunes A, Caracciolo N, Slade P, Demeestere J, Salerno A, Kneihl M, Kahles T, Giudici D, Tanaka K, Rätty S, Hidalgo R, Werring DJ, Göddlin M, Arnold M, Ferrari C, Beyeler S, Fung C, Weder BJ, Tatlisumak T, Fenzl S, Rezný-Kasprzak B, Hakim A, Salanti G, Bassetti C, Gralla J, Seiffge DJ, Horvath T, Dawson J; ELAN Investigators. Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation. The New England Journal of Medicine, v. 388, n. 26, 24 maio 2023.
13. Al-Janabi OM, Odeh A, Gajjar A, Misra A, Mahmood YM, Taha AM, Gupta R, Ghazy S, Rabinstein AA, Kallmes DF. Timing of anticoagulation for patients with atrial fibrillation after acute ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, v. 34, n. 1, p. 108159, jan. 2025.
14. Oliva A, Ioppolo AM, Chiarito M, Cremonesi A, Azzano A, Micciché E, Mangiameli A, Ariano F, Ferrante G, Reimers B, Garot P, Amabile N, Mehran R, Condorelli G, Stefanini G, Cao D. Left Atrial Appendage Closure Compared With Oral Anticoagulants for Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association, v. 13, n. 16, 9 ago. 2024.
15. Kaisaier W, Xu Z, Guo L, Dong Y, Chen Y, Lip GYH, Zhu W. Left Atrial Appendage Closure versus Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Long-Term Outcomes from Four Randomized Trials. Heart Rhythm, 1 ago. 2025.
16. Montenegro MJ et al. Oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo com o Amplatzer Cardiac Plug na fibrilação atrial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2012.

17. Vidal Armaganijan L, Delascio Lopes R. Apixabana para prevenção de acidente vascular cerebral na fibrilação atrial subclínica – Estudo ARTESIA. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, v. 34, n. 1, p. 09–11, 10 mar. 2024.
18. Zahid N, Iqbal F, Siddique A, Nadeem A, Hussain W, Ishaq A, Ahmed M, Lal N, Abdullah S, Yousaf H, Jafar U, Ayyan M, Farhan M, Noushad MA, Ahmed R. The Safety and Efficacy of Factor XIa Inhibitors for the Prevention of Stroke and Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, p. 108381, 1 jun. 2025.
19. De Alcântara JPTL, Götz GWXR, Amaral PEO, Cecchetti G, Marques GL. Factor XI inhibitors versus direct oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events and safety in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart & Lung, v. 78, p. 102739, jul. 2026.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

RAFAEL COSTA LIMA

5ª Avenida, s/n - Setor Leste Universitário, Goiânia/GO, Brasil

E-mail: rafaelcosta2@discente.ufg.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Rafael Costa Lima - <http://lattes.cnpq.br/3388364610176989> - <https://orcid.org/0009-0004-0814-8082>

Vitor Davi Ferreira - <http://lattes.cnpq.br/0777731630999154> - <https://orcid.org/0009-0003-3913-0048>

Airton Silva de Santana - <http://lattes.cnpq.br/5673605880251211> - <https://orcid.org/0009-0002-9052-2402>

Mateus de Souza Arraes Rios Pinto - <http://lattes.cnpq.br/8582058040927813> - <https://orcid.org/0009-0000-8615-4104>

Humberto Graner Moreira - <http://lattes.cnpq.br/2493159204444575> - <https://orcid.org/0000-0001-6465-0780>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 01/10/2026.

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: UMA REVISÃO COMPARATIVA COM ESCORES CLÍNICOS TRADICIONAIS

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN RISK STRATIFICATION OF ACUTE CORONARY SYNDROME: A COMPARATIVE REVIEW WITH TRADITIONAL CLINICAL RISK SCORES

SUZAN KELLY MACEDO¹, BRUNA DE SOUZA FERREIRA¹, KAROLINE JOSÉ DE DEUS SOUZA GOMES², GUILHERME TOMAS LUCIANO¹, FABIANO INÁCIO DE SOUZA³

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia/GO, Brasil.
2. Graduada em Medicina no Pontifício Universidade Católica de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.
3. Pós Doutorado em Medicina na Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) demanda uma estratificação de risco precoce e eficaz para guiar decisões clínicas céleres na emergência. Diante das limitações dos escores tradicionais em capturar interações biológicas não lineares complexas, este estudo objetivou revisar o desempenho discriminatório e preditivo de modelos de Inteligência Artificial (IA), como Machine Learning e Deep Learning, em comparação às ferramentas convencionais (GRACE, TIMI e HEART) na predição de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE). Para isso, realizou-se uma revisão integrativa da literatura baseada no protocolo PRISMA 2020, selecionando nove artigos originais publicados no PubMed entre 2021 e 2026. Os resultados demonstram de forma consistente que os algoritmos de IA superam a acurácia dos escores clínicos vigentes, alcançando Áreas Sob a Curva ROC (AUROC) de até 0,94. O refinamento prognóstico consolida-se na extração autônoma de variáveis morfológicas sutis do eletrocardiograma bruto — reduzindo drasticamente os falsos positivos na hemodinâmica — e na integração sinérgica de biomarcadores moleculares e inflamatórios. Ferramentas explicativas como o SHAP legitimam os achados matemáticos ao alinhá-los às diretrizes médicas. Conclui-se que a IA representa um avanço disruptivo na estratificação de risco da SCA. Contudo, a translação definitiva para a beira do leito ainda depende da superação de desafios metodológicos, exigindo validações externas com fluxos de dados ao vivo em tempo real para consolidar uma prática clínica segura e personalizada.

Palavras-chave: Aprendizado de máquina, Cardiologia, Inteligência artificial, Medição de risco, Síndrome coronariana aguda.

ABSTRACT

Acute Coronary Syndrome (ACS) demands early and effective risk stratification to guide rapid clinical decisions in emergency settings. Given the limitations of traditional scores in capturing complex non-linear biological interactions, this study aimed to review the discriminatory and predictive performance of Artificial Intelligence (AI) models, such as Machine Learning and Deep Learning, compared to conventional tools (GRACE, TIMI, and HEART) in predicting Major Adverse Cardiovascular Events (MACE). For this purpose, an integrative literature review was conducted based on the PRISMA 2020 protocol, selecting nine original articles published in PubMed between 2021 and 2026. The results consistently demonstrate that AI algorithms outperform the accuracy of current clinical scores, achieving Areas Under the ROC Curve (AUROC) of up to 0.94. This prognostic refinement is rooted in the autonomous extraction of subtle morphological variables from raw electrocardiograms — drastically reducing false positives in the cath lab — and the synergistic integration of molecular and inflammatory biomarkers. Explainable tools such as SHAP validate mathematical findings by aligning them with medical guidelines. In conclusion, AI represents a disruptive advancement in ACS risk stratification. However, definitive bedside translation still depends on overcoming methodological challenges, requiring external validations with real-time live data streams to establish a safe and personalized clinical practice.

Keywords: Machine learning, Cardiology, Artificial intelligence, Risk assessment, Acute coronary syndrome.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) mantém-se como uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular em âmbito global, exigindo decisões clínicas rápidas e precisas no cenário de emergência.¹ O sucesso terapêutico na abordagem da SCA depende criticamente de uma estratificação de risco precoce e eficaz. Essa triagem é essencial para distinguir pacientes de alto risco anatômico e clínico (que se beneficiam de intervenções invasivas imediatas) daqueles de risco baixo a moderado, passíveis de manejo conservador ou investigação ambulatorial subsequente.²

Historicamente, a estratificação de risco baseia-se na integração de parâmetros clínicos, achados eletrocardiográficos e biomarcadores de injúria miocárdica, sendo operacionalizada por escores estruturados e amplamente validados, como o GRACE, o TIMI e o HEART.³ Contudo, a transição para a medicina de precisão tem evidenciado limitações importantes nessas ferramentas convencionais. Por serem fundamentados predominantemente em modelos estatísticos de regressão linear, os escores clássicos apresentam dificuldade em capturar interações complexas e não lineares entre múltiplas variáveis biológicas.⁴ Consequentemente, tendem a subestimar o risco em subgrupos populacionais específicos e falham em integrar dinâmicas temporais contínuas, como a cinética rigorosa da troponina de alta sensibilidade e variações morfológicas sutis no sinal bruto do eletrocardiograma (ECG).^{2,5}

Nesse contexto, a Inteligência Artificial (IA), impulsionada por algoritmos de Machine Learning (ML) e Deep Learning (DL), consolida-se como uma estratégia disruptiva para a prática cardiológica. Diferentemente dos métodos tradicionais, os modelos de IA possuem a capacidade intrínseca de processar vastos volumes de dados (Big Data) simultaneamente, identificando padrões fenotípicos multidimensionais antes imperceptíveis.^{4,6} Evidências recentes demonstram que algoritmos de aprendizado de máquina superam de forma consistente a acurácia preditiva e discriminatória dos escores clínicos vigentes na predição de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE).^{4,6} Ao processar desde características sociodemográficas e de prontuário eletrônico até a extração autônoma de dados no ECG, a IA promove uma predição prognóstica altamente individualizada, otimizando a alocação de recursos e mitigando desfechos adversos evitáveis.^{1,5}

Portanto, o presente estudo objetiva sintetizar as evidências científicas contemporâneas

acerca do desempenho de modelos de Inteligência Artificial na estratificação de risco e predição de desfechos em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda, comparando-os diretamente aos escores clínicos convencionais. Adicionalmente, busca-se discutir a viabilidade, as limitações metodológicas e as perspectivas para a translação e integração segura dessas tecnologias à tomada de decisão no ambiente clínico real.

OBJETIVOS

Este trabalho busca revisar as evidências científicas contemporâneas acerca do desempenho discriminatório e preditivo de modelos de Inteligência Artificial (Machine Learning e Deep Learning) em integração aos escores clínicos tradicionais (GRACE, TIMI e HEART) na estratificação de risco e na predição de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE) em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, adaptando-a às recomendações do protocolo PRISMA 2020¹⁶. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed/MEDLINE, utilizando descritores controlados (MeSH). Foram incluídos artigos originais gratuitos publicados entre 2021 e 2026. O processo de seleção resultou em 9 estudos finais para análise.

2.1 Pergunta Norteadora

A questão norteadora foi construída utilizando a estratégia PICO (População, Interesse, Contexto/Resultado), definida como: “Como pode ser aplicada a Inteligência Artificial na estratificação de risco de pessoas com Síndrome Coronariana Aguda na prática clínica para otimizar prognóstico e personalizar o cuidado com o paciente crítico a partir de múltiplos registros?”

2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os Critérios de Inclusão: Artigos originais da base de dado do PubMed, disponíveis na íntegra de forma gratuita (“free full text”), sem restrição de idioma, publicados entre 2021 e 2026, que abrangeram amostras humanas e que responderam à questão de pesquisa. Assim, acerca do conteúdo, foram inclusos estudos que avaliaram o uso da IA aplicada a diferentes fontes de dados, incluindo análise automatizada de ECG e estratificação de dor torácica; inclusão de pesquisas que integram biomarcadores clássicos e modernos ao aprendizado da máquina para estimar risco cardiovascular; estudos que avaliassem a confiabilidade de múltiplos modelos preditivos; e estudos focados no desenvolvimento e validação multicêntrica de novos escores baseados em IA. E os critérios de exclusão foram: artigos não disponíveis gratuitamente na íntegra, estudos que não apresentassem métricas de performance clara e que focassem em doenças crônicas sem correlação ou inclusão com o evento agudo.

2.3 Fontes de Informação e Estratégia de Busca

A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed/MEDLINE, utilizando uma combinação de descritores controlados (MeSH) e termos livres para maximizar a sensibilidade da busca. A string de busca empregada foi: (“Acute Coronary Syndrome”[Mesh] OR “Myocardial Infarction”[Mesh]) AND (“Artificial Intelligence”[Mesh] OR “Machine Learning”[Mesh] OR “Gradient Boosting”[tw]) AND (“Risk Assessment”[Mesh] OR “Prognosis”[Mesh] OR “Risk Stratification”[tw])). Além disso, foram

usados filtros de tempo (últimos cinco anos); de amostras de humanos; e sem restrição ao idioma.

2.4 Processo de Seleção dos Estudos (Seguindo PRISMA)

A seleção foi realizada em duas fases: triagem e elegibilidade. Nesse processo, dos 186 resultados obtidos, foi feita a análise de títulos e resumos para exclusão de estudos irrelevantes ao objeto de pesquisa, sendo filtrados 14 para uma leitura mais aprofundada. Assim, na etapa de elegibilidade, foi feita a leitura na íntegra dos 14 artigos pré-selecionados para confirmação dos critérios de inclusão, sendo selecionados, por fim, 9 estudos para a revisão integrativa de literatura. O processo de busca e seleção foi documentado no fluxograma PRISMA 2020 (Figura 1).

2.5 Extração e Análise de Dados

Para a extração de dados, foi utilizado um instrumento de fichamento elaborado pelos autores, contendo: autores, ano, país, objetivo, delineamento metodológico e principais resultados. A análise foi realizada de forma descritiva, categorizando os estudos tematicamente para sintetizar o conhecimento produzido sobre o tema.

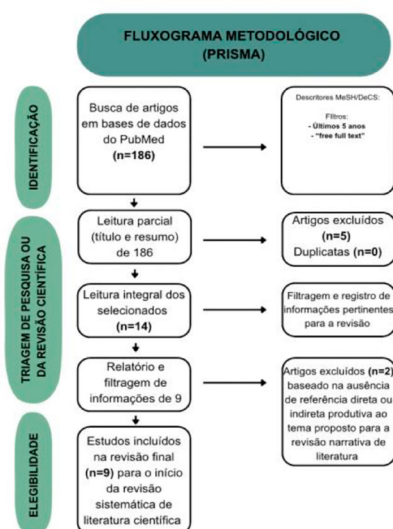


Figura 1: Fluxograma do processo de identificação, triagem e inclusão dos estudos.

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Desempenho Discriminatório e Acurácia Preditiva da IA Frente aos Escores Tradicionais

Os dados sintetizados nesta revisão integrativa evidenciam de forma consistente que a incorporação de modelos baseados em Inteligência Artificial (IA), utilizando algoritmos de Machine Learning (ML) e Deep Learning (DL), supera de modo significativo a acurácia discriminatória dos escores clínicos convencionais, como HEART, GRACE, QRisk3 e o Escore de Risco Cardíaco de Framingham (FHRs), na predição de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE) e mortalidade.

No cenário da triagem emergencial da dor torácica e do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST (IAMCSST), o emprego de modelos automatizados voltados à análise eletrocardiográfica demonstrou um impacto operacional disruptivo. Em dados de registro multicêntrico, o modelo de ECG baseado em IA superou a triagem padrão ao atingir uma sensibilidade de 92% contra apenas 71% do método convencional, além de elevar a especificidade de 29% para 81%⁷. Esse ganho expressivo em performance discriminatória, traduzido por uma Área Sob a Curva ROC (AUROC) de 0,94, é acompanhado por uma redução drástica nas taxas de falsos positivos no laboratório de hemodinâmica (de 41,8% para 7,9%), mantendo-se robusto mesmo diante de subgrupos complexos como bloqueios de ramo e fibrilação atrial.⁷

Essa capacidade de extrair padrões morfológicos não lineares complexos diretamente do sinal bruto do ECG de 12 derivações também foi validada na predição de mortalidade por todas as causas. O algoritmo Extra Survival Trees, fundamentado exclusivamente em dados eletrocardiográficos, superou o escore HEART ao contrair a taxa de eventos adversos não detectados em mais de 90%, demonstrando um Valor Preditivo Negativo (VPN) de 93,4% e sensibilidade de 85,9%.⁸

A superioridade da IA expande-se igualmente para modelos alimentados por dados clínicos heterogêneos e escores de predição de longo prazo. Em coortes de larga escala na população indiana e holandesa, o escore de risco neural multicamadas AICVD superou o FHRS e o QRisk3 na predição de eventos coronarianos agudos em 10 anos, alcançando uma AUROC de até 0,92 e uma acurácia global de 80,15% frente ao desempenho epidemiológico tradicional que oscilou entre 51% e 59%.⁹ No espectro preditivo de curto prazo (7 dias) para desfechos cardiovasculares maiores na emergência, o classificador automatizado DPI-IA superou os modelos puramente estruturados em dados demográficos e de positividade biológica (AUROC de 0,82 e 0,79), evidenciando a robustez de integrar representações numéricas profundas do ECG com biomarcadores de admissão.¹⁰

Complementando a perspectiva de acompanhamento estendido, a análise do amplo registro multicêntrico COREA-AMI, que avaliou 10.172 pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP), revelou que o modelo de (Random Forest - RF) apresentou desempenho preditivo consistentemente superior a outras quatro técnicas de ML e à regressão logística tradicional na estimativa de MACE em 1 e 5 anos.¹¹ No horizonte temporal de 5 anos — onde a incidência cumulativa de desfechos compostos (morte cardíaca, infarto ou AVC) atingiu 30,5% da amostra —, o modelo RF consolidou-se com uma AUC de 0,822, acurácia de 0,804 e um escore F1 de 0,870.¹¹

A relevância do escore F1 nesse cenário reforça a necessidade de métricas mais robustas em bancos de dados reais e desbalanceados, onde a prevalência de não eventos supera significativamente a de eventos macrovasculares, blindando a análise contra distorções estatísticas comuns à aferição isolada da acurácia global ou da AUC.^{11,12}

2. Otimização Prognóstica: Integração de Sinais do ECG e Biomarcadores Inflamatórios

Os achados indicam que o sucesso prognóstico da IA na Síndrome Coronariana Aguda (SCA) reside na capacidade intrínseca de processar conjuntos de dados multimodais e identificar variáveis que habitualmente passam despercebidas ao olho humano ou aos modelos estatísticos lineares.¹² Historicamente, a estratificação negligenciou a cinética sutil ou o sinergismo entre novos marcadores fisiopatológicos devido às limitações das regressões logísticas clássicas.¹³ No entanto, o entendimento da complexidade molecular do infarto — que envolve estresse miocárdico, necrose e remodelamento — encontrou nos algoritmos de inteligência artificial a ferramenta ideal

para viabilizar estratégias baseadas em múltiplos biomarcadores.¹³

Um exemplo claro dessa evolução é a otimização do clássico escore GRACE por meio do aprendizado de máquina. A associação do classificador Random Forest com biomarcadores inflamatórios contemporâneos elevou a sensibilidade do escore GRACE de 75% para 83%, mantendo patamares elevados de especificidade na predição de morte ou reinfarto em seis meses.¹⁴ Portanto, a união entre a inteligência computacional e a biologia de precisão oferece um caminho concreto para personalizar o cuidado ao paciente crítico, refinando a identificação de indivíduos de alto risco anatômico antes categorizados incorretamente pelos métodos de triagem habituais.

3. Desafios Metodológicos: Viabilidade, Interpretabilidade e Translação Clínica

Apesar dos resultados estatísticos promissores, a efetiva translação dessas ferramentas tecnológicas para a prática médica diária à beira do leito enfrenta importantes barreiras metodológicas e conceituais. Uma lacuna crítica identificada na literatura atual refere-se à heterogeneidade no desenvolvimento dos modelos, caracterizada pela ausência de grupos de controle adequados, persistência de conjuntos de dados pequenos, homogêneos ou de centro único, e a escassez de validações em tempo real com fluxos de dados ao vivo (live data) no ambiente de emergência.¹² A dependência de conjuntos de dados estáticos ou simulados restringe a capacidade de generalização dos algoritmos e pode induzir métricas de desempenho distorcidas quando expostas a novas populações ou a diferentes contextos étnicos.^{11,12}

Além disso, a falha comum em não reportar métricas abrangentes concomitantes enfraquece a avaliação em cenários médicos onde os custos clínicos de um falso negativo ou falso positivo são potencialmente fatais.¹² Do mesmo modo, vieses de seleção inerentes a estudos observacionais de registro e o risco latente de “vazamento de dados” (data leakage) durante etapas de imputação de dados complexos demandam cautela metodológica estrita para evitar a superestimação da capacidade preditiva real dos modelos.¹¹

Outro grande obstáculo reside na natureza de “caixa-preta” das redes neurais profundas, o que limita a aceitação dos algoritmos devido à falta de transparência sobre como a previsão de risco foi estruturada. Como as decisões clínicas geram um impacto direto na morbimortalidade do paciente, o suporte à decisão por IA depende intrinsecamente do binômio desempenho-confiança.¹⁵ Para mitigar essa limitação, abordagens agnósticas inovadoras têm proposto quantificar a confiabilidade por meio de eixos de robustez, estabilidade do intervalo de confiança e, fundamentalmente, interpretabilidade — confrontando o ranking de importância das características geradas pelo modelo com as evidências clínicas consagradas.¹⁵

Nesse sentido, a incorporação de ferramentas explicativas inovadoras, como a análise de Explicações Aditivas de Shapley (SHAP), surge como um elemento transformador para a validação clínica. A aplicação de valores SHAP a modelos robustos permitiu decodificar o peso de variáveis prognósticas isoladas a longo prazo, isolando fatores de confusão decorrentes de complicações intra-hospitalares agudas que mimetizam causas preditivas.¹¹ Por meio dessa metodologia, determinou-se que parâmetros não modificáveis, tais como idade, função renal e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), exercem o maior poder preditivo na evolução tardia pós-infarto, sobrepondo-se inclusive a variáveis puramente procedimentais como a extensão anatômica do stent implantado.¹¹

Paralelamente, o SHAP discriminou o impacto protetor crucial desempenhado por intervenções modificáveis ligadas à prevenção secundária na alta hospitalar, mapeando o papel protetivo da terapia antiplaquetária dupla (DAPT), estatinas e inibidores do sistema renina-angiotensina-

aldosterona.¹¹ Esse alinhamento direto entre os achados matemáticos dos algoritmos explicáveis e as recomendações de Classe I estabelecidas pelas diretrizes cardiológicas internacionais não apenas legitima a utilidade prática do modelo de aprendizado de máquina, mas também fomenta a segurança necessária para sua adoção clínica integrada.¹¹

Adicionalmente, a utilização de esquemas baseados em regras interpretáveis demonstrou que é possível alcançar um equilíbrio aceitável entre acurácia preditiva e transparência diagnóstica, obtendo sensibilidade de 76,3% e especificidade de 77,8% ao prever MACE de forma totalmente clara aos olhos do médico assistente.¹⁴ Por fim, ressalta-se que o desempenho médio satisfatório de um modelo não anula a necessidade de avaliações individuais automatizadas; estimar o grau de incerteza de cada predição pontual surge como uma linha de pesquisa indispensável para consolidar a integração segura, ética e eficaz da inteligência artificial na rotina da cardiologia de emergência.¹⁵

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa demonstra que a Inteligência Artificial, por meio de modelos de Machine Learning e Deep Learning, representa um avanço disruptivo e estatisticamente superior na estratificação de risco de pacientes com Síndrome Coronariana Aguda quando comparada aos escores clínicos tradicionais (como GRACE, TIMI e HEART). Ao processar interações não lineares complexas em bancos de dados multimodais, os algoritmos superam as limitações das metodologias estatísticas lineares clássicas, otimizando a acurácia preditiva de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE) e mortalidade tanto no cenário de emergência a curto prazo quanto no seguimento estendido de até cinco anos.

Os achados evidenciam que o refinamento prognóstico da IA se consolida em duas frentes principais: na extração autônoma de variáveis morfológicas sutis do sinal bruto do eletrocardiograma de 12 derivações — reduzindo drasticamente as taxas de falsos positivos no laboratório de hemodinâmica e identificando apresentações atípicas — e na integração sinérgica de novos biomarcadores moleculares e inflamatórios aos parâmetros clínicos basais do paciente.

Contudo, a translação definitiva e segura dessas ferramentas computacionais para a prática cardiológica à beira do leito ainda depende da superação de importantes desafios metodológicos. O futuro da aplicabilidade clínica da IA na cardiologia de emergência exige a realização de validações externas em tempo real com fluxos de dados ao vivo, a mitigação de vieses em registros observacionais desbalanceados e, fundamentalmente, a ampla adoção de métodos de inteligência explicável (como a análise SHAP). A capacidade de decodificar a “caixa-preta” dos algoritmos, alinhando suas predições matemáticas às diretrizes médicas baseadas em evidências, é o pilar indispensável para construir a confiança profissional necessária, transformando o potencial preditivo da Inteligência Artificial em uma realidade clínica segura, personalizada e eficiente.

REFERÊNCIAS

1. Petrescu L, Adverse Events in Acute Coronary Syndrome Authors, et al. Artificial Intelligence and Its Role in the Diagnosis and Prediction of Adverse Events in Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review of the Literature. *Life (Basel)* [Internet]. 2025 [Citado em 1 Jun 2026]; 15(1): 1-15. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/life>. doi: 10.3390/life15010001.
2. Meyer A, Stratification Authors, et al. Artificial intelligence in risk stratification of acute coronary syndrome: Future vision or already reality?. *Herz* [Internet]. 2026 [Citado em 1 Jun 2026]; 51(2): 112-120. Disponível em: <https://link.springer.com/journal/59>. doi: 10.1007/s00059-026-05432-1.
3. Elsayed M, Risk Calculator Authors, et al. Development and Technical Validation of an Integrated Risk Calculator for Acute Coronary Syndrome Using ChatGPT-Assisted Coding. *Cureus* [Internet]. 2025 [Citado em 1 Jun 2026]; 17(3): e40462. Disponível em: <https://www.cureus.com>. doi: 10.7759/cureus.40462.

4. Commandeur F, Pooled Analysis Authors, et al. Machine learning versus traditional risk stratification methods in acute coronary syndrome: a pooled randomized clinical trial analysis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 852-863. doi: 10.1111/jth.14725.
5. Zhang X, ECG Suspected ACS Authors, et al. Electrocardiogram-based machine learning for risk stratification of patients with suspected acute coronary syndrome. *Eur Heart J Digit Health* [Internet]. 2025 [Citado em 1 Jun 2026]; 6(1): ztae091. Disponível em: <https://academic.oup.com/ehjdh>. doi: 10.1093/ehjdh/ztae091.
6. Song L, Li Y, Nie S, Feng Z, Liu Y, Ding F, Gong L, Liu L, Yang G. Using machine learning to predict adverse events in acute coronary syndrome: A retrospective study. *Clin Cardiol* [Internet]. Dez 2023 [Citado em 1 Jun 2026]; 46(12): 1594-1602. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10974598>. doi: 10.1002/clc.24127.
7. Kisova T, Demolder A, Rafajdus A, Iring A, Palus T, Belmonte M, Barbato E, Baron SJ, Hatala R, Smith SW, Meyers HP, Sharkey SW, Bartunek J, Henry TD. AI-Enabled ECG Analysis Improves Diagnostic Accuracy and Reduces False STEMI Activations: A Multicenter U.S. Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2026 Jan 26; 19(2): 145-156. doi: 10.1016/j.jcin.2025.10.018.
8. Bouzid Z, Sejdic E, Martin-Gill C, Faramand Z, Frisch S, Alrawashdeh M, Helman S, Gokhale TA, Riek NT, Kraevsky-Phillips K, Gregg RE, Sereika SM, Clermont G, Akcakaya M, Zègre-Hemsey JK, Saba S, Callaway CW, Al-Zaiti SS. Electrocardiogram-based machine learning for risk stratification of patients with suspected acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 7 Mar 2025; 46(10): 943-954. doi: 10.1093/eurheartj/ehae880.
9. Jalepalli SK, Gupta P, Dekker ALAJ, Bermejo I, Kar S. Development and validation of multicentre study on novel Artificial Intelligence-based Cardiovascular Risk Score (AICVD). *Fam Med Community Health* [Internet]. 18 Jan 2024 [Citado em 1 Jun 2026].
10. Haimovich JS, Kolossváry M, Alam R, Padrós-Valls R, Lu MT, Aguirre AD. Risk stratification of chest pain in the emergency department using artificial intelligence applied to electrocardiograms. *Open Heart* [Internet]. 1 Set 2025 [Citado em 1 Jun 2026]; 12(2): e003343. Disponível em: <https://openheart.bmj.com>. doi: 10.1136/openhrt-2025-003343.
11. Jung JH, Lee K, Chang K, Ahn Y, Her SH, Lee S. Comparison of the Prognostic Performance of Various Machine Learning Models in Patients with Acute Myocardial Infarction: Results from the COREA-AMI Registry. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2 Out 2025 [Citado em 1 Jun 2026]; 61(10): 1783. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/61/10/1783>.
12. Perrone A, Khoshgoftaar TM. A review of machine learning applications in heart health. *Biomed Eng Online* [Internet]. 11 Ago 2025 [Citado em 1 Jun 2026]; 24(1): 99. Disponível em: <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com>. doi: 10.1186/s12938-025-01430-4.
13. Stătescu C, Anghel L, Tudurachi BS, Leonte A, Benchea LC, Sascău RA. From Classic to Modern Prognostic Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci* [Internet]. 15 Ago 2022 [Citado em 1 Jun 2026]; 23(16): 9168. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/ijms>. doi: 10.3390/ijms23169168.
14. Roseiro M, Henriques J, Paredes S, Rocha T, Sousa J. An interpretable machine learning approach to estimate the influence of inflammation biomarkers on cardiovascular risk assessment. *Comput Methods Programs Biomed*. Mar 2023; 230: 107347. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107347.
15. Sousa S, Paredes S, Rocha T, Henriques J, Sousa J, Gonçalves L. Machine learning models' assessment: trust and performance. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. Nov 2024 [Citado em 1 Jun 2026]; 62(11): 3397-3410. Disponível em: <https://link.springer.com/journal/11517>. doi: 10.1007/s11517-024-03145-5.
16. PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, [s. l.], v. 372, n. 71, p. 1-9, 29 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 12 jun. 2026.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

SUZAN KELLY MACEDO

5ª avenida, s/n - Setor Leste Universitário - Goiânia/GO, Brasil.

E-mail: suzan_macedo@discente.ufg.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Suzan Kelly Macedo - <http://lattes.cnpq.br/3855119143627159> - <https://orcid.org/0009-0004-8978-7387>

Bruna de Souza Ferreira - <http://lattes.cnpq.br/4672495860254028> - <https://orcid.org/0009-0004-9240-9838>

Karoline José de Deus Souza Gomes - <http://lattes.cnpq.br/4088280889938823> - <https://orcid.org/0009-0009-0967-1656>

Guilherme Tomas Luciano - <http://lattes.cnpq.br/5992287003978001> - <https://orcid.org/0009-0002-9281-0897>

Fabiano Inácio de Souza - <http://lattes.cnpq.br/8305270225089632> - <https://orcid.org/0000-0001-5862-4674>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 05/10/2026.

LÚPUS CUTÂNEO: CORRELAÇÃO ENTRE MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS E ATIVIDADE SISTÊMICA

CUTANEOUS LUPUS: CORRELATION BETWEEN DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS AND SYSTEMIC ACTIVITY

MATHEUS HENRIQUE BERNARDES DANIEL¹, SUZAN KELLY MACEDO¹, LAURA DE SOUZA ALVES¹, WITTOR EDUARDO MARÇAL MARTINS¹, JULES RIMET BORGES²

1. Graduando(a) em Medicina na Universidade Federal de Goiás - UFG, Goiânia/GO, Brasil.

2. Professor na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás - UFG, Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

O lúpus eritematoso é uma patologia autoimune cujo espectro clínico abrange desde manifestações cutâneas isoladas até o envolvimento sistêmico multivisceral grave. Este estudo objetivou analisar a interdependência entre os fenótipos dermatológicos específicos e inespecíficos e a atividade inflamatória sistêmica no lúpus. Conduziu-se uma revisão integrativa da literatura, delineada segundo as diretrizes do protocolo PRISMA, mediante busca sistematizada nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a aplicação de rigorosos critérios de elegibilidade focados em estudos originais publicados na última década, selecionaram-se nove artigos para síntese qualitativa. As evidências indicam que a pele atua como um órgão sentinela no curso da doença. Observou-se uma hierarquia de risco preditivo: o lúpus cutâneo agudo e lesões inespecíficas, como vasculites e alopecia, associam-se fortemente à exacerbação sistêmica, traduzida por escores clínicos elevados (como o Mex-SLEDAI) e positividade para anti-dsDNA e consumo de complemento. O subtipo subagudo denota atividade sistêmica intermediária, fortemente correlacionado à presença de anti-Ro/SSA e fotossensibilidade. Por outro lado, as apresentações crônicas refletem predominantemente dano tecidual acumulado e irreversível, exigindo distinção clínica em relação à atividade inflamatória vigente por meio de índices validados, como o CLASI. Conclui-se que a caracterização minuciosa do fenótipo dermatológico constitui um biomarcador clínico indispensável para a estratificação de risco, antecipação do acometimento visceral e individualização da terapêutica no manejo do paciente lúpico.

Palavras-chave: Autoimunidade, Biomarcadores, Diagnóstico, Lúpus eritematoso sistêmico, Manifestações cutâneas.

ABSTRACT

Lupus erythematosus is an autoimmune pathology whose clinical spectrum ranges from isolated cutaneous manifestations to severe multivisceral systemic involvement. This study aimed to analyze the interdependence between specific and nonspecific dermatological phenotypes and systemic inflammatory activity in lupus. An integrative literature review was conducted, designed according to the PRISMA protocol guidelines, through a systematized search in the PubMed, Scopus, and SciELO databases. Following the application of rigorous

eligibility criteria focused on original studies published in the last decade, nine articles were selected for qualitative synthesis. The evidence indicates that the skin acts as a sentinel organ in the disease course. A predictive risk hierarchy was observed: acute cutaneous lupus and nonspecific lesions, such as vasculitis and alopecia, are strongly associated with systemic exacerbation, reflected by high clinical scores (such as Mex-SLEDAI), anti-dsDNA positivity, and complement consumption. The subacute subtype denotes intermediate systemic activity, strongly correlated with anti-Ro/SSA antibodies and photosensitivity. Conversely, chronic presentations predominantly reflect accumulated, irreversible tissue damage, requiring clinical distinction from current inflammatory activity using validated indices like CLASI. It is concluded that the detailed characterization of the dermatological phenotype constitutes an essential clinical biomarker, indispensable for risk stratification, anticipating visceral involvement, and individualizing therapeutics in the management of lupus patients.

Keywords: Autoimmunity, Biomarkers, Cutaneous manifestations, Diagnosis, Systemic lupus erythematosus.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso (LE) constitui um grupo heterogêneo de patologias autoimunes inflamatórias crônicas, com um espectro que varia de manifestações estritamente cutâneas a um grave envolvimento sistêmico multivisceral.¹⁻³ A pele é o segundo sistema mais afetado no lúpus eritematoso sistêmico (LES), ocorrendo em 70% a 85% dos pacientes e sendo o sintoma inicial em até 25% dos casos.^{1,2,4} Fijałkowska, Kądziela e Żebrowska¹ destacam que a diversidade clínica e a semelhança com outras dermatoses podem atrasar o diagnóstico, tornando a identificação das lesões cutâneas uma valiosa ferramenta diagnóstica.¹

Embora a relação mecanística entre o lúpus eritematoso cutâneo (LEC) e a forma sistêmica não seja totalmente compreendida, Maz e Kahlenberg⁴ ressaltam que ambas as apresentações compartilham vias comuns de ativação imune, particularmente as mediadas por interferon (IFN) tipo I e linfócitos autorreativos.^{2,4} Clinicamente, a classificação de Gilliam e Sontheimer subdivide as lesões em específicas e não específicas ao LE.^{1,2,5}

As manifestações específicas são categorizadas em agudas (LECA), subagudas (LECS) e crônicas (LECC).^{1,2,5,6} Filotico e Mastrandrea⁵ observam que essa subdivisão reflete uma polaridade clínica e histológica, onde a cronicidade e o maior envolvimento cutâneo muitas vezes correspondem a um menor risco de evolução imediata para o LES.⁵ Por outro lado, as lesões não específicas, como vasculites, fenômeno de Raynaud e alopecia não cicatricial, frequentemente se correlacionam com períodos de atividade da doença sistêmica e maior risco de danos em órgãos internos.^{3,5,7,8}

Elmgren e Nyberg⁶ reforçam que a vigilância clínica nos primeiros anos após o diagnóstico de LEC é crucial, dado o maior risco de progressão sistêmica nesse período.⁶ A patogênese do LEC sofre influência de fatores genéticos, hormonais e gatilhos ambientais, sendo a radiação ultravioleta (UV) o principal indutor e agravante das lesões.^{1,2,4,6} Vale e Garcia² afirmam que a exposição solar induz a apoptose de queratinócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias, desencadeando o recrutamento de células dendríticas plasmocitoides (pDC), grandes produtoras de IFN.^{2,4,9}

Brahmanti, Wahono, Pratama, Rahman, Suhendra, Rizky e Mukti⁸ demonstraram que pacientes com manifestações cutâneas apresentam escores significativamente superiores no índice de atividade de doença (Mex-SLEDAI), sugerindo que a pele atua como um biomarcador fidedigno da inflamação sistêmica.^{7,8} A morbidade do lúpus cutâneo é substancial, impactando severamente a qualidade de vida devido ao potencial desfigurante de sequelas como cicatrizes e alopecia.^{1,3,6,7} Childs e Merola⁷ pontuam que, embora os antimaláricos sejam a base da terapia sistêmica, a evolução para terapias biológicas e

pequenas moléculas reflete a necessidade de um manejo mais preciso e seguro.⁷

Ker, Teske, Feng, Chong e Werth⁹ salientam que a identificação precoce de fatores preditivos, utilizando instrumentos validados como o Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI), permite intervenções oportunas para minimizar sequelas irreversíveis.^{6,9} Diante dessa complexidade, o presente artigo tem como objetivo analisar a interdependência entre as manifestações dermatológicas específicas e não específicas e a atividade da doença sistêmica no lúpus. Busca-se fornecer um embasamento teórico-clínico que auxilie na identificação de padrões cutâneos que possam preceder ou indicar o agravamento interno, otimizando o manejo e o prognóstico dos pacientes.

OBJETIVOS

Analisar Objetivo Geral

Analisar a correlação entre as manifestações dermatológicas do lúpus cutâneo e a atividade sistêmica da doença, considerando os diferentes subtipos clínicos e sua associação com marcadores laboratoriais e manifestações sistêmicas.

Objetivos Específicos

- Identificar e descrever as principais manifestações dermatológicas do lúpus cutâneo, incluindo suas classificações clínicas (agudo, subagudo e crônico).
- Avaliar a associação entre os diferentes subtipos de lúpus cutâneo e os níveis de atividade sistêmica da doença.
- Correlacionar manifestações cutâneas específicas (como rash malar, lesões discoides e fotossensibilidade) com marcadores laboratoriais de atividade, como autoanticorpos e níveis de complemento.
- Investigar a relação entre manifestações dermatológicas e o envolvimento de órgãos sistêmicos no lúpus eritematoso sistêmico.
- Comparar o potencial prognóstico das diferentes manifestações cutâneas na predição da atividade sistêmica da doença.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, conduzida com o objetivo de analisar e sintetizar o conhecimento científico acerca da correlação entre as manifestações dermatológicas e a atividade sistêmica no lúpus eritematoso. Para conferir rigor metodológico e transparência à pesquisa, o percurso de seleção dos estudos foi estruturado em consonância com as recomendações do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistematizada em três bases de dados eletrônicas em saúde: PubMed (via National Library of Medicine), Scopus (Elsevier) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). A estratégia de busca foi elaborada mediante o cruzamento de descritores controlados em saúde (DeCS e MeSH) combinados aos operadores booleanos. Estabeleceu-se a chave de busca utilizando os termos “Lupus Erythematosus” AND “Cutaneous” AND “Disease Activity” AND “Systemic Skin Manifestations”, garantindo a intersecção simultânea de todos os conceitos na mesma publicação. Nas bases Scopus e SciELO, as sintaxes foram adaptadas respeitando os filtros e particularidades de cada plataforma.

Para a delimitação da amostra, estabeleceram-se critérios de elegibilidade rigorosos e alinhados à pergunta norteadora. Foram incluídos artigos originais, abrangendo estudos observacionais, coortes, estudos de caso-controle e ensaios clínicos, que investigassem primariamente a correlação clínica,

laboratorial ou prognóstica entre as lesões de pele e o acometimento sistêmico da doença. Exigiu-se, ainda, que as publicações estivessem compreendidas no recorte temporal dos últimos dez anos, disponíveis na íntegra gratuitamente, redigidas nos idiomas português, inglês ou espanhol, e que retratam exclusivamente pesquisas conduzidas em seres humanos.

Em contrapartida, adotaram-se como critérios de exclusão os artigos duplicados entre as bases de dados, bem como desenhos de estudo com baixo nível de evidência ou sem descrição metodológica clara, a exemplo de revisões narrativas, relatos de caso e séries de casos com amostras reduzidas. Adicionalmente, foram descartados editoriais, cartas ao leitor, notas prévias, resumos publicados em anais de congressos, pesquisas *in vitro* ou experimentais em modelos animais, além de estudos focados estritamente no tratamento tópico do lúpus cutâneo que não estabelecessem correlação com a atividade sistêmica global.

O processo de identificação, triagem e seleção dos estudos transcorreu em etapas consecutivas e documentadas, no qual encontra-se apresentado na Figura 1. A exploração inicial nas bases resultou na identificação de 256 publicações, sendo 166 provenientes do PubMed, 62 da Scopus e 28 da SciELO. Na etapa de identificação, 56 artigos foram imediatamente excluídos por se tratarem de duplicatas. Os 200 registros remanescentes foram submetidos a uma triagem primária por meio da leitura independente e criteriosa de títulos e resumos, fase na qual 165 manuscritos foram descartados por não contemplarem o escopo temático ou incorrerem nos critérios de exclusão pré-estabelecidos.

Posteriormente, os 35 artigos considerados potencialmente elegíveis foram recuperados e submetidos à leitura na íntegra. Após essa análise aprofundada, 26 estudos foram removidos mediante justificativas específicas, como incompatibilidade no desenho do estudo ou ausência de dados correlacionais claros. Ao término da aplicação rigorosa de todos os critérios metodológicos, obteve-se uma amostra final composta por nove artigos.

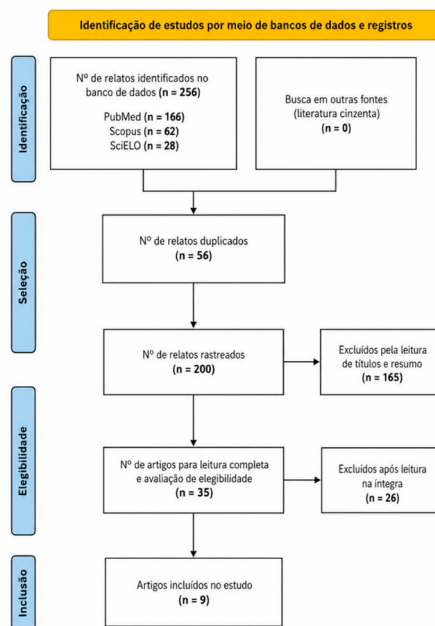


Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Fonte: autoria própria, 2026.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise integrada dos estudos selecionados demonstra que o lúpus cutâneo não deve ser compreendido apenas como manifestação dermatológica isolada, mas como expressão clínica de um espectro imunoinflamatório que pode variar desde doença restrita à pele até formas associadas à atividade sistêmica significativa. Essa interpretação é essencial para o tema do presente estudo, pois a correlação entre manifestações dermatológicas e atividade sistêmica depende não apenas da presença ou ausência de lesões cutâneas, mas do subtipo clínico, da extensão das lesões, da associação com manifestações inespecíficas, do perfil sorológico e da coexistência de sinais sistêmicos.

As manifestações cutâneas do lúpus eritematoso são classificadas, de modo geral, em lesões específicas e inespecíficas. As lesões específicas são aquelas em que os achados clínicos e histopatológicos sustentam o diagnóstico de lúpus cutâneo, incluindo o lúpus cutâneo agudo, o lúpus cutâneo subagudo e o lúpus cutâneo crônico. Essa divisão, proposta originalmente por Gilliam e Sontheimer, permanece como a classificação mais utilizada na prática clínica e na literatura, embora apresente limitações, sobretudo pela sobreposição clínica entre subtipos e pela ausência de critérios diagnósticos universalmente aceitos para todas as formas de lúpus cutâneo.¹⁻³ Essa limitação classificatória é relevante porque diferentes subtipos cutâneos apresentam comportamentos distintos em relação à atividade sistêmica: enquanto o lúpus cutâneo agudo tende a acompanhar atividade sistêmica mais evidente, o lúpus discoide localizado frequentemente se comporta como doença predominantemente cutânea.¹⁻⁵

No conjunto dos artigos analisados, observou-se convergência quanto à elevada frequência de manifestações cutâneas no lúpus eritematoso sistêmico. Revisões recentes indicam que alterações dermatológicas ocorrem em aproximadamente 70% a 85% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ao longo do curso da doença e podem constituir manifestação inicial em até um quarto dos casos.^{2,5} Esse achado reforça que a pele funciona como órgão sentinela no lúpus, uma vez que pode anunciar atividade imunológica sistêmica antes mesmo da consolidação de manifestações orgânicas graves. Entretanto, a interpretação clínica exige cautela: nem toda lesão cutânea em paciente com lúpus indica atividade sistêmica grave, e nem toda forma de lúpus cutâneo evolui para lúpus sistêmico. A contribuição central da literatura está justamente em diferenciar quais padrões dermatológicos possuem maior valor prognóstico.

O lúpus cutâneo agudo representa o subtipo mais relacionado ao lúpus eritematoso sistêmico ativo. Sua manifestação clássica é o rash malar, caracterizado por eritema simétrico em região malar e dorso nasal, geralmente poupando sulcos nasolabiais, com predileção por áreas fotoexpostas.^{1,2,5} Essa manifestação tem importância diagnóstica e prognóstica, pois integra critérios classificatórios de lúpus sistêmico e se associa a períodos de exacerbação inflamatória. Nos critérios da European Alliance of Associations for Rheumatology / American College of Rheumatology (EULAR/ACR) de 2019, o domínio mucocutâneo atribui pontuação diferenciada às manifestações cutâneas, sendo o lúpus cutâneo agudo mais pontuado que o lúpus discoide ou subagudo, o que reflete seu maior peso como expressão de doença sistêmica.^{2,5}

A associação entre rash malar e atividade sistêmica foi reforçada pelo estudo transversal de Brahmanti, Wahono, Pratama, Rahman, Suhendra, Rizky e Mukti⁸, no qual pacientes com rash malar apresentaram escores Mex-SLEDAI significativamente mais elevados do que pacientes sem essa manifestação. Nesse estudo, o rash malar esteve presente em 20,4% dos pacientes avaliados e associou-se a maior atividade da doença, com Mex-SLEDAI mediano de 8 nos pacientes com rash malar versus 2 nos pacientes sem essa manifestação.⁸ Esse resultado é particularmente relevante porque fornece evidência quantitativa para uma associação frequentemente descrita de forma clínica: o rash malar não é apenas uma alteração estética ou

diagnóstica, mas pode refletir um estado de maior ativação sistêmica.

Do ponto de vista imunológico, essa associação é biologicamente plausível. O lúpus cutâneo agudo relaciona-se à deposição de imunocomplexos, ativação do complemento, aumento da apoptose de queratinócitos e resposta exacerbada à radiação ultravioleta.¹⁻³ A radiação ultravioleta promove dano celular, exposição de autoantígenos nucleares e altera vias inflamatórias, favorecendo a produção de autoanticorpos e a amplificação da resposta imune. Assim, a pele não apenas reflete a atividade sistêmica, mas também pode participar do circuito imunopatogênico que perpetua a doença. Essa interpretação ajuda a explicar por que manifestações fotoinduzidas, como rash malar e fotossensibilidade, frequentemente acompanham períodos de maior atividade.

O lúpus cutâneo subagudo ocupa posição intermediária nessa correlação. Clinicamente, manifesta-se por lesões anulares, policíclicas ou papuloescamosas, predominantemente em áreas fotoexpostas, com menor tendência a cicatrizar do que o lúpus discoide, mas com forte associação a fotossensibilidade e autoanticorpos anti-Ro/SSA.^{1,2,7} A literatura aponta que parcela significativa dos pacientes com lúpus cutâneo subagudo pode preencher critérios classificatórios para lúpus sistêmico, embora frequentemente com manifestações sistêmicas mais leves, como artralgias, mialgias e sintomas constitucionais.¹ Essa diferença é crucial: o LECS não indica necessariamente doença sistêmica grave, mas sugere maior probabilidade de autoimunidade sistêmica quando comparado ao lúpus discoide localizado.

No estudo de Brahmanti, Wahono, Pratama, Rahman, Suhendra, Rizky e Mukti⁸, o lúpus cutâneo subagudo foi observado em 11,1% dos pacientes e apresentou uma das correlações mais fortes com atividade sistêmica, com Mex-SLEDAI mediano de 9 nos pacientes com LECS versus 2 nos pacientes sem LECS, com significância estatística.⁸ Além disso, o LECS esteve associado a rash malar, vasculite e fadiga, sugerindo que sua presença pode identificar pacientes com fenótipo mais inflamatório e maior carga sistêmica⁸. Essa associação não deve ser interpretada como causalidade direta, pois o desenho transversal limita inferências temporais; ainda assim, o achado fortalece a hipótese de que o LECS, sobretudo quando coexistente com lesões inespecíficas ou sintomas sistêmicos, deve motivar investigação clínica e laboratorial mais ampla.

A forte relação entre LECS e anti-Ro/SSA também possui implicações relevantes. Vale e Garcia² destacam que anti-Ro/SSA está presente em grande proporção dos casos de LECS e relaciona-se à fotossensibilidade extrema desse subtipo, enquanto anti-La/SSB pode coexistir em menor frequência.² Essa informação permite diferenciar dois eixos de correlação: no LECA, a atividade sistêmica frequentemente se vincula a anti-dsDNA, hipocomplementemia e atividade global do LES; no LECS, a correlação passa mais fortemente por anti-Ro/SSA, fotossensibilidade e manifestações sistêmicas geralmente menos agressivas². Portanto, a simples presença de lesão cutânea não basta; é necessário interpretar o subtipo dermatológico em conjunto com o perfil sorológico.

O lúpus cutâneo crônico, especialmente o lúpus discoide, apresenta comportamento diferente. As lesões discoides são placas eritematoescamosas crônicas, geralmente localizadas em face, couro cabeludo e orelhas, com potencial de evolução para atrofia, discromia e cicatriz.^{2,5,7} Esse subtipo é o mais associado a dano cutâneo permanente, mas não necessariamente à maior atividade sistêmica. O lúpus discoide localizado costuma permanecer restrito à pele, enquanto formas generalizadas, extensas ou progressivas podem apresentar maior risco de associação com LES.⁵ Essa distinção é fundamental para evitar dois erros clínicos: subestimar pacientes com lúpus discoide generalizado e, ao mesmo tempo, superestimar risco sistêmico em todo paciente com lesão discoide localizada.

A revisão de Stull, Sprow e Werth³ reforça essa gradação prognóstica ao indicar que pacientes com lúpus discoide localizado, lúpus tímido, lúpus profundo e formas hipertróficas tendem a apresentar doença mais

limitada à pele, enquanto pacientes com lúpus discoide generalizado, LECS, LECA ou lesões inespecíficas têm maior probabilidade de associação com doença sistêmica.³ O mesmo estudo destaca que a progressão de lúpus cutâneo para lúpus sistêmico ocorre em uma proporção minoritária, mas clinicamente relevante, com incidência cumulativa crescente ao longo dos anos³. Isso sustenta uma conclusão prática importante: o lúpus cutâneo exige seguimento longitudinal, mesmo quando inicialmente restrito à pele.

Essa interpretação é compatível com os achados de Fijałkowska, Kądziela e Żebrowska¹, que descrevem risco de progressão para LES nos anos seguintes ao diagnóstico de lúpus cutâneo e enfatizam a necessidade de avaliação de órgãos internos antes de considerar o quadro exclusivamente dermatológico¹. Essa recomendação tem impacto direto no presente tema, pois a correlação entre pele e atividade sistêmica não se limita ao momento diagnóstico. Ela pode surgir durante o acompanhamento, com mudança de padrão dermatológico, aparecimento de lesões inespecíficas, alterações laboratoriais ou sintomas sistêmicos.

As lesões inespecíficas merecem destaque porque frequentemente se correlacionam mais fortemente com atividade sistêmica do que algumas lesões específicas. Alopecia não cicatricial, úlceras orais ou nasais, vasculite cutânea, livedo reticular, fenômeno de Raynaud e fotossensibilidade podem ocorrer em pacientes com LES ativo e nem sempre são exclusivas do lúpus.^{2,5} Entretanto, sua presença em pacientes com diagnóstico estabelecido ou suspeito de lúpus aumenta a necessidade de avaliação sistêmica. Stull, Sprow e Werth³ destacam que os índices de atividade do LES, como o Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) e o SLEDAI-2K, incorporam manifestações cutâneas e mucosas, incluindo alopecia, úlceras, vasculite e rash, demonstrando que a atividade dermatológica participa formalmente da mensuração da atividade sistêmica.³

No estudo de Brahanti, Wahono, Pratama, Rahman, Suhendra, Rizky e Mukti⁸, a alopecia foi a manifestação cutânea inespecífica mais frequente, presente em 46,3% dos pacientes, seguida por fotossensibilidade em 44,4%. Ambas se associaram a escores Mex-SLEDAI significativamente mais elevados⁸. Esse achado é importante porque amplia a análise para além das lesões clássicas. Em muitos contextos clínicos, manifestações como alopecia e fotossensibilidade são consideradas menos “dramáticas” do que nefrite ou manifestações neuropsiquiátricas; entretanto, no conjunto da doença, podem sinalizar atividade inflamatória em curso.

A fotossensibilidade apresenta papel duplo: é manifestação clínica e fator desencadeante. A radiação ultravioleta induz dano queratinocitário, exposição de autoantígenos nucleares, ativação de células dendríticas plasmocitoides e amplificação do eixo do interferon tipo I.^{1,3,6,7} Dessa forma, pacientes fotossensíveis não apenas manifestam lesões cutâneas após exposição solar, mas podem experimentar exacerbações sistêmicas relacionadas ao estímulo ambiental. Esse mecanismo torna a fotoproteção uma intervenção terapêutica com potencial de reduzir atividade cutânea e possivelmente modular risco de exacerbações.

As úlceras orais e nasais, embora não tenham se associado de forma estatisticamente significativa ao Mex-SLEDAI no estudo de Brahanti, Wahono, Pratama, Rahman, Suhendra, Rizky e Mukti⁸, são manifestações relevantes nos critérios classificatórios e podem acompanhar atividade sistêmica.^{2,5,8} O fato de um estudo específico não demonstrar associação estatística não elimina sua relevância clínica, pois a presença de úlceras pode variar conforme população, tamanho amostral, tratamento em uso e momento de avaliação. Essa é uma das principais limitações da literatura sobre lúpus cutâneo: muitos estudos são transversais, com amostras pequenas, e podem captar apenas um recorte temporal de uma doença flutuante.

A vasculite cutânea representa uma manifestação particularmente relevante por sua associação com atividade sistêmica. Diferentemente de lesões específicas como o lúpus discoide, a vasculite é uma lesão inespecífica, mas sua presença pode indicar inflamação sistêmica mais intensa, envolvimento vascular e maior

risco de associação com outros órgãos. No estudo de Brahmanti, Wahono, Pratama, Rahman, Suhendra, Rizky e Mukti⁸, vasculite associou-se fortemente à presença de LECS, e infecções cutâneas foram associadas a vasculite e nefrite⁸. Embora infecção cutânea não seja uma manifestação clássica de atividade lúpica, sua associação com maior Mex-SLEDAI sugere que pacientes com doença mais ativa, maior imunossupressão ou comprometimento de barreira cutânea podem apresentar maior vulnerabilidade a infecções.

A correlação entre manifestações cutâneas e envolvimento renal deve ser interpretada com prudência. O lúpus cutâneo, isoladamente, não prediz nefrite em todos os pacientes. Contudo, certos achados, como LECA, lesões inespecíficas, vasculite, sorologia ativa, anti-dsDNA elevado e hipocomplementemia, aumentam a necessidade de rastreio renal.^{1,2,5} No estudo transversal citado, a presença de infecção cutânea associou-se à nefrite, mas não se deve interpretar tal achado como relação direta entre infecção e dano renal;⁸ mais provavelmente, trata-se de um marcador indireto de maior atividade, tratamento imunossupressor ou vulnerabilidade sistêmica.

Os marcadores laboratoriais ajudam a qualificar a correlação entre pele e sistema. Anti-dsDNA e anti-Sm são mais específicos para LES, embora anti-Sm tenha menor sensibilidade. Anti-dsDNA também possui valor de monitoramento, pois seus níveis tendem a acompanhar atividade da doença, especialmente nefrite, sobretudo quando associado a consumo de complemento². Em contraste, anti-Ro/SSA e anti-La/SSB não são específicos para LES, mas são fortemente associados ao LECS e à fotossensibilidade². Assim, a interpretação laboratorial deve ser orientada pelo fenótipo cutâneo: rash malar e suspeita de atividade sistêmica exigem avaliação de anti-dsDNA, complemento, hemograma, urina e função renal; LECS exige atenção especial ao anti-Ro/SSA; lúpus discoide localizado pode ter menor positividade sorológica, mas ainda requer avaliação basal.

A fisiopatologia descrita nos artigos sustenta a ideia de que manifestações dermatológicas e atividade sistêmica compartilham vias imunológicas comuns. Maz e Kahlenberg³ discutem o papel de linfócitos B, sinalização BAFF, células T, neutrófilos, NETs e células dendríticas plasmocitoides na interface entre lúpus cutâneo e sistêmico. Essa visão desloca a pele de uma posição passiva para uma posição ativa dentro da rede imunológica do lúpus. A lesão cutânea pode representar o local visível de processos sistêmicos, mas também pode contribuir para a manutenção da resposta autoimune por meio da liberação de autoantígenos, produção local de citocinas e recrutamento de células inflamatórias.

O eixo do interferon tipo I é especialmente relevante. Revisões recentes apontam que o interferon participa da ativação imune tanto no lúpus cutâneo quanto no sistêmico, favorecendo maturação de células dendríticas, ativação de linfócitos B, produção de autoanticorpos e perpetuação de inflamação tecidual.^{1,2,3,7} A centralidade dessa via também explica o interesse crescente em terapias-alvo, como anifrolumabe e outras moléculas em investigação.⁹ Dessa forma, os achados clínicos de correlação entre lesões cutâneas e atividade sistêmica não são meramente observacionais; eles refletem sobreposição de mecanismos imunopatológicos.

Outro ponto relevante é a distinção entre atividade e dano. A atividade cutânea envolve eritema, descamação, infiltração, lesões recentes, alopecia não cicatricial e acometimento mucoso. O dano envolve cicatriz, atrofia, discromia persistente e alopecia cicatricial^{5,8}. Essa distinção é fundamental para o presente tema porque nem toda lesão visível indica atividade sistêmica atual. Um paciente com lúpus discoide antigo e cicatricial pode apresentar importante dano dermatológico, mas baixa atividade sistêmica no momento. Por outro lado, paciente com rash malar recente, fotossensibilidade, alopecia difusa e alterações laboratoriais pode apresentar pouca cicatriz, mas alta atividade sistêmica.

O CLASI representa o principal instrumento específico para mensurar atividade e dano no lúpus cutâneo. Ele separa o escore de atividade, CLASI-A, do escore de dano, CLASI-D, permitindo avaliar eritema, descamação,

hipertrofia, envolvimento mucoso, alopecia, discromia e cicatriz.^{2,5,8} Essa separação é mais sensível para o lúpus cutâneo do que índices sistêmicos como SLEDAI, que incluem algumas manifestações cutâneas, mas não capturam com precisão a extensão e gravidade dermatológica em diferentes subtipos.^{2,5}

O estudo longitudinal de Ker, Teske, Feng, Chong e Werth⁹ contribui de modo importante para compreender a evolução da atividade e do dano cutâneo. Em uma coorte de 83 pacientes com lúpus cutâneo avaliados por CLASI ao longo do tempo, pacientes com CLASI-A inicial maior que 9 apresentaram maior probabilidade de melhora da atividade cutânea, enquanto pacientes com maior dano basal também apresentaram padrões específicos de evolução.⁹ O estudo mostrou que 72,73% dos pacientes com CLASI-A inicial maior que 9 melhoraram, em comparação com 14% daqueles com CLASI-A menor ou igual a 9.⁹ Esse achado pode parecer paradoxal, mas sugere que pacientes com maior atividade inflamatória inicial têm maior margem mensurável de resposta ao tratamento.

A análise longitudinal também evidencia que o dano cutâneo não deve ser usado isoladamente como marcador de atividade sistêmica. Cicatrizes, discromias e alopecia cicatricial podem permanecer mesmo após controle inflamatório.⁹ Portanto, em um artigo cujo objetivo é correlacionar manifestações dermatológicas e atividade sistêmica, é essencial não misturar dano acumulado com atividade atual. Essa distinção aumenta a qualidade metodológica da discussão e evita conclusões equivocadas, como afirmar que todo paciente com lesão cutânea extensa tem necessariamente doença sistêmica ativa.

A literatura também demonstra impacto relevante das manifestações cutâneas na qualidade de vida. Lesões em áreas visíveis, como face e couro cabeludo, associam-se a estigma, prejuízo psicossocial, ansiedade, sintomas depressivos e redução da autoestima.^{2,5,7} Mesmo quando não há atividade sistêmica grave, o dano cutâneo permanente pode produzir morbidade significativa. Esse ponto amplia a discussão para além da correlação biológica: manifestações dermatológicas têm valor diagnóstico, prognóstico, terapêutico e psicossocial. Logo, sua avaliação não deve ser secundarizada na prática reumatológica ou clínica.

Do ponto de vista terapêutico, a correlação entre pele e atividade sistêmica justifica abordagem integrada. Medidas gerais, como fotoproteção rigorosa, cessação do tabagismo, revisão de medicamentos associados a LECS induzido por drogas e reposição de vitamina D quando indicada, constituem base do manejo.^{2,7,9} Lesões localizadas podem ser tratadas com corticosteroides tópicos ou inibidores de calcineurina, enquanto doença extensa, recorrente ou refratária frequentemente exige antimaláricos, especialmente hidroxiquina.^{2,7,9}

A resposta terapêutica também pode informar atividade. Pacientes com manifestações cutâneas associadas a atividade sistêmica podem necessitar de imunossupressores ou biológicos conforme o órgão envolvido e a gravidade. Revisões recentes destacam terapias emergentes, como belimumabe, anifrolumabe, litifilimabe, deucravacitinibe e enpatoran, refletindo a transição para abordagens guiadas por vias imunológicas específicas.⁹ Essa perspectiva é relevante para a discussão porque reforça que a pele pode servir como desfecho mensurável em ensaios clínicos e como marcador prático de resposta terapêutica.

A análise comparativa dos artigos permite propor uma hierarquia clínica de risco sistêmico. O LECA, especialmente rash malar recente e fotoinduzido, aparece como manifestação mais associada à atividade sistêmica. O LECS ocupa posição intermediária, com forte associação sorológica e fotossensibilidade, podendo coexistir com LES, mas frequentemente com curso sistêmico mais brando. O LECC localizado apresenta menor correlação sistêmica imediata, porém maior risco de dano cutâneo permanente. Já as lesões inespecíficas — especialmente vasculite, alopecia, úlceras, fenômeno de Raynaud e fotossensibilidade — devem ser interpretadas como potenciais marcadores de atividade sistêmica, sobretudo quando surgem de forma nova ou associadas a alterações laboratoriais.¹⁻⁹

Essa hierarquia, contudo, não deve ser aplicada de forma rígida. A coexistência de subtipos

cutâneos em um mesmo paciente é possível, e a evolução temporal pode modificar o risco. Stull, Sprow e Werth⁵ relatam que uma proporção de pacientes pode apresentar mais de um tipo de lúpus cutâneo, o que dificulta classificações simplistas. Assim, o valor prognóstico das lesões dermatológicas depende do conjunto clínico: subtipo, extensão, temporalidade, atividade inflamatória, dano, sintomas sistêmicos, sorologia, complemento, urina e função renal.

Também é importante considerar as limitações dos estudos analisados. Parte das evidências deriva de revisões narrativas ou estudos transversais, que são úteis para síntese clínica, mas não definem causalidade. O estudo de Brahmanti, Wahono, Pratama, Rahman, Suhendra, Rizky e Mukti⁸, embora relevante por quantificar associação entre lesões cutâneas e Mex-SLEDAI, incluiu amostra limitada e população específica, o que pode restringir a generalização dos achados.⁸ O estudo de Ker, Teske, Feng, Chong e Werth⁹, por sua vez, contribui com análise longitudinal por CLASI, mas avalia principalmente curso cutâneo, não necessariamente atividade sistêmica em todos os desfechos.⁹ Portanto, a discussão deve reconhecer que a correlação entre pele e sistema é consistente, mas heterogênea, dependente do subtipo e ainda carente de estudos prospectivos maiores.

Apesar dessas limitações, os achados são clinicamente coerentes e convergentes. As manifestações dermatológicas do lúpus funcionam como marcadores acessíveis de atividade imunológica, com valor especial em contextos de acompanhamento longitudinal. A presença de rash malar, LECS, fotossensibilidade, alopecia, vasculite e úlceras deve estimular investigação de atividade sistêmica por meio de exame clínico completo, hemograma, função renal, urina tipo I, proteinúria, complemento, anti-dsDNA e demais autoanticorpos conforme o fenótipo. Já lesões discoides cicatriciais devem ser avaliadas com foco em atividade local, dano acumulado, risco de alopecia definitiva e necessidade de prevenção de sequelas.

Em síntese, os resultados indicam que existe correlação relevante entre manifestações dermatológicas e atividade sistêmica no lúpus, mas essa correlação não é uniforme. O maior risco sistêmico se concentra em manifestações agudas, subagudas e inespecíficas associadas a atividade inflamatória, enquanto formas crônicas localizadas tendem a expressar mais dano cutâneo do que atividade sistêmica. Essa distinção é fundamental para orientar diagnóstico, estratificação de risco, seguimento e tratamento. A pele, portanto, deve ser interpretada como interface clínica entre inflamação local e doença sistêmica, sendo indispensável para o reconhecimento precoce de atividade, prevenção de dano e individualização do cuidado no lúpus eritematoso.

CONCLUSÃO

A análise integrada deste estudo permite concluir que as manifestações dermatológicas do lúpus eritematoso funcionam como um verdadeiro “órgão sentinela”, onde a morfologia e a cronologia das lesões oferecem subsídios valiosos para prever o comportamento sistêmico da doença. Essa correlação, contudo, é heterogênea: enquanto o lúpus cutâneo agudo (como o rash malar) e as manifestações inespecíficas (como vasculites e alopecia) possuem forte associação com a atividade sistêmica e escores elevados no Mex-SLEDAI, a forma crônica tende a um curso limitado à pele, embora com maior potencial de dano cicatricial irreversível.

A investigação evidenciou que marcadores laboratoriais e imunológicos — incluindo o perfil de autoanticorpos (anti-dsDNA e anti-Ro/SSA) e o consumo de complemento — qualificam essa correlação, ajudando o clínico a diferenciar a atividade inflamatória aguda de danos teciduais acumulados. Dessa forma, a identificação precoce desses padrões e o uso de instrumentos validados como o CLASI são indispensáveis para a estratificação de risco e para o manejo terapêutico oportuno, mitigando também o impacto psicossocial desfigurante das lesões.

Por fim, ressalta-se que o acompanhamento longitudinal é imperativo, visto que o fenótipo clínico do paciente pode transitar entre os subtipos ao longo do tempo. As limitações metodológicas da literatura atual sugerem a necessidade de novas pesquisas prospectivas para refinar os fatores preditivos de progressão sistêmica. Em suma, a integração interdisciplinar entre a dermatologia e a reumatologia consolida-se como o pilar central para antecipar o envolvimento de órgãos internos e otimizar o prognóstico global do paciente lúpico.

REFERÊNCIAS

1. Fijałkowska A, Kądziała M, Żebrowska A. The Spectrum of Cutaneous Manifestations in Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *J Clin Med* [Internet]. 2024 Abr 21 [Citado em 15 abr 2026]; 13(8): 2419. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm13082419>. DOI: 10.3390/jcm13082419.
2. Vale ECS, Garcia LC. Cutaneous Lupus Erythematosus: A Review of Etiopathogenic, Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2023 Mar 01 [Citado em 15 abr 2026]; 98(3): 355-372. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.09.005>. DOI: 10.1016/j.abd.2022.09.005.
3. Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. *J Rheumatol* [Internet]. 2023 Jan 01 [Citado em 15 abr 2026]; 50(1): 27-35. Disponível em: <https://doi.org/10.3899/jrheum.220089>. DOI: 10.3899/jrheum.220089.
4. Maz MP, Kahlenberg JM. Cutaneous and Systemic Connections in Lupus. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2020 Nov 01 [Citado em 15 abr 2026]; 32(6): 583-589. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000739>. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000739.
5. Filotico R, Mastrandrea V. Cutaneous lupus erythematosus: clinico-pathologic correlation. *G Ital Dermatol Venereol* [Internet]. 2018 Abr [Citado em 15 abr 2026]; 153(2): 216-229. Disponível em: <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.05929-1>. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.05929-1.
6. Elmgren J, Nyberg F. Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023 Jan 09 [Citado em 15 abr 2026]; 9: 984229. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.984229>. DOI: 10.3389/fmed.2022.984229.
7. Childs BA, Merola JF. What's New in Cutaneous Lupus Erythematosus: Guidelines, Biologics, and Beyond. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2026 Jan [Citado em 15 abr 2026]; 19(1): 17-26. Disponível em: https://jcadonline.com/wp-content/uploads/JCAD_Jan2026_Childs.pdf.
8. Brahanti H, Wahono CS, Pratama MZ, Rahman PA, Suhendra RB, Rizky AN, Mukti NH. Association of the Spectrum of Cutaneous Lupus Erythematosus with Disease Activity and Systemic Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Mediterr J Rheumatol* [Internet]. 2024 Mar [Citado em 15 abr 2026]; 35(1): 143-149. Disponível em: <https://doi.org/10.31138/mjr.200423.aos>. DOI: 10.31138/mjr.200423.aos.
9. Ker KJ, Teske NM, Feng R, Chong BF, Werth VP. Natural history of disease activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018 Dez 01 [Citado em 15 abr 2026]; 79(6): 1053-1060. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.040>. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.040.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

MATHEUS HENRIQUE BERNARDES DANIEL

5ª Avenida, s/n, esq. com a Rua 235, no Setor Leste Universitário, Goiânia/GO, Brasil.

E-mail: matheus.bernardes@discente.ufg.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Matheus Henrique Bernardes Daniel - <http://lattes.cnpq.br/9944420656632925> - <https://orcid.org/0009-0006-7389-5572>

Suzan Kelly Macedo - <http://lattes.cnpq.br/3855119143627159> - <https://orcid.org/0009-0004-8978-7387>

Laura de Souza Alves - <http://lattes.cnpq.br/1394944906333462> - <https://orcid.org/0009-0002-7690-2329>

Wittor Eduardo Marçal Martins - <http://lattes.cnpq.br/4224715754884719> - <https://orcid.org/0009-0002-7690-2329>

Jules Rimet Borges - <http://lattes.cnpq.br/3341697599804659> - <https://orcid.org/0000-0002-2215-3281>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 20/10/2026.

O PAPEL DOS BIOMARCADORES RECENTES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY

RECENT BIOMARKERS AND EARLY DIAGNOSIS OF DEMENTIA WITH LEWY BODIES

RHAFEL TOBIAS BASTOS¹, IURI CESAR LIMA PAIVA¹, EBERSON DA SILVA RODRIGUES NASCIMENTO²

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás UFG, Goiânia/GO, Brasil.

2. Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Goiás UFG, Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

A Demência por Corpos de Lewy representa uma das patologias neurodegenerativas mais desafiadoras na população idosa, frequentemente subdiagnosticada devido à sua sobreposição fenotípica com as doenças de Alzheimer e Parkinson. Este estudo sintetiza os principais biomarcadores moleculares, imagéticos e neurofisiológicos que viabilizam a detecção precoce e a diferenciação patológica dessa condição em fases prodrômicas. Por meio de uma revisão crítica dos critérios de consenso biológico contemporâneos, analisa-se o papel disruptivo dos Ensaios de Amplificação de Sementes de Alfa-Sinucleína no líquido cefalorraquidiano e tecidos periféricos, os quais demonstram alta especificidade diagnóstica in vivo. Adicionalmente, examina-se a contribuição da cintilografia miocárdica com iodo-123-metaiodobenzilguanidina na identificação da denervação simpática pós-ganglionar e do mapeamento do transportador de dopamina na avaliação da perda neuronal estriatal. No âmbito neurofisiológico, destaca-se o valor do eletroencefalograma quantitativo na identificação da atividade de fundo posterior, correlacionando-se com as flutuações cognitivas características. Conclui-se que a transição de um modelo diagnóstico puramente clínico para uma abordagem clínico-biológica integrada é essencial para diagnosticar a doença em estágios iniciais. Esse avanço permite a inclusão oportuna de pacientes em ensaios clínicos de terapias modificadoras e otimiza o manejo terapêutico de forma precoce e direcionada.

Palavras-chave: Alpha-sinucleína, Biomarcadores, Demência por corpos de Lewy, Diagnóstico precoce, Neuroimagem.

ABSTRACT

Dementia with Lewy Bodies is one of the most challenging neurodegenerative conditions in older adults, frequently underdiagnosed due to its phenotypic overlap with Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

This study synthesizes the primary molecular, imaging, and neurophysiological biomarkers that enable the early detection and pathological differentiation of this condition during prodromal phases. Through a critical review of contemporary biological consensus criteria, the disruptive role of Alpha-Synuclein Seed Amplification Assays in cerebrospinal fluid and peripheral tissues is analyzed, showcasing high diagnostic specificity in vivo. Additionally, the contribution of iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in identifying postganglionic sympathetic denervation and dopamine transporter imaging in evaluating striatal neuronal loss is examined. In the neurophysiological spectrum, the value of quantitative electroencephalography in identifying the slowing of posterior background activity is highlighted, correlating with characteristic cognitive fluctuations. It is established that transitioning from a purely clinical diagnostic model to an integrated bio-clinical approach is essential for identifying the disease in its earliest stages. This advancement facilitates the timely enrollment of patients in clinical trials for disease-modifying therapies and optimizes early, targeted therapeutic management.

Keywords: Alpha-synuclein, Dementia with Lewy Bodies, Early diagnosis, Fluid biomarkers, Molecular imaging.

INTRODUÇÃO

A demência por corpos de Lewy (DCL), também denominada demência com corpúsculos de Lewy, é uma doença neurodegenerativa progressiva e integrante do espectro das sinucleinopatias, ao lado da doença de Parkinson e da demência associada à doença de Parkinson.^{1,2} Estima-se que a DCL represente cerca de 5–10% de todos os casos de demência e 15–20% das demências neurodegenerativas primárias, constituindo a segunda causa mais comum após a doença de Alzheimer.¹⁻³ Do ponto de vista neuropatológico, a doença caracteriza-se pela presença de agregados intracelulares de α -sinucleína fosforilada, os corpos de Lewy, distribuídos no córtex cerebral, tronco encefálico, sistema límbico e em estruturas subcorticais, frequentemente em associação com patologia tipo Alzheimer.^{1,4,5} A fisiopatologia da DCL envolve alterações conformacionais da α -sinucleína, proteína codificada pelo gene SNCA e normalmente envolvida na regulação da liberação de neurotransmissores nas terminações pré-sinápticas.^{2,6} Em condições patológicas, a α -sinucleína sofre fosforilação, oxidação e clivagem, formando oligômeros e fibrilas insolúveis que se acumulam em corpos de Lewy e desencadeiam disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e morte neuronal.^{1,4,6} Evidências experimentais sugerem um mecanismo de propagação “prion-like”, com disseminação trans-sináptica de espécies patogênicas de α -sinucleína entre regiões conectadas, o que contribui para o caráter progressivo e para a distribuição anatomoclínica da doença.^{4,6,7} A coocorrência de depósitos de β -amiloide e tau hiperfosforilada, bem como de patologia vascular, é frequente e influencia o fenótipo clínico e o curso evolutivo.^{3,8,9} Clinicamente, a DCL apresenta quadro heterogêneo, mas quatro características nucleares são consideradas centrais: alucinações visuais recorrentes bem formadas, flutuações cognitivas marcadas, parkinsonismo e distúrbio comportamental do sono REM.^{1,2} Estudos clínicos e de consenso internacional destacam ainda a alta prevalência de sintomas neuropsiquiátricos, disfunção autonômica, hipersensibilidade a neurolepticos e déficits em funções visuoespaciais, atenção executiva e processamento visuoperceptivo.^{2,3,10} Essas manifestações se sobrepõem parcialmente às observadas na doença de Alzheimer e em transtornos psiquiátricos, dificultando o reconhecimento inicial da DCL, sobretudo em estágios prodrômicos ou em apresentações atípicas.^{3,11,12} Os critérios diagnósticos de consenso para a Demência por Corpos de Lewy (DCL), estabelecidos em 2017, estratificam os casos em prováveis e possíveis mediante a combinação de características clínicas centrais, manifestações sugestivas e biomarcadores.^{1,2} Na DCL provável, estabelece-se o diagnóstico diante da presença de duas características centrais ou, alternativamente, de uma característica central associada a um biomarcador sugestivo — como a redução da captação

dopaminérgica no FP-CIT SPECT, o hipometabolismo occipital no FDG-PET ou anormalidades na cintilografia cardíaca com MIBG.^{1,4,13} Por outro lado, a categoria de DCL possível contempla quadros com apenas uma característica central ou combinações de achados sugestivos na ausência de suporte por biomarcadores, cenário frequentemente observado na prática clínica de serviços com restrição ao acesso a tecnologias diagnósticas avançadas.^{3,10} Estudos epidemiológicos em diferentes países apontam prevalências variando de 0,5 a 4,5% entre pacientes com demência em centros terciários e entre 0,02 e 0,34% na população geral, com incidência anual em torno de 1,5–3,5 casos por 100.000 pessoas-ano.^{1,3} A idade média de início situa-se entre a sexta e a sétima décadas de vida, com discreto predomínio no sexo masculino, e a sobrevida após o diagnóstico gira em torno de 6–8 anos, embora haja ampla variabilidade interindividual.^{1,3,12} A presença de co-patologias, como doença de Alzheimer e lesões vasculares, influencia negativamente o prognóstico e está associada a maior carga funcional e maior risco de institucionalização.^{3,4,9} Apesar dos avanços nos critérios clínicos, o diagnóstico da DCL permanece desafiador, com mais de metade dos casos sendo inicialmente classificados como doença de Alzheimer, doença de Parkinson ou transtornos psiquiátricos.^{1,2,11} As razões incluem a sobreposição sintomática com outras demências, a variabilidade fenotípica, a limitada disponibilidade de biomarcadores e a ainda insuficiente familiaridade dos profissionais de saúde com os critérios específicos de DCL.^{3,10,11} Nesse cenário, biomarcadores de fluido, de neuroimagem e derivados de patologia tipo Alzheimer têm emergido como ferramentas promissoras para melhorar tanto a acurácia diagnóstica quanto a detecção precoce e a estratificação prognóstica.^{1,4,6} Ensaios de amplificação de sementes de α -sinucleína no líquido, análise de α -sinucleína fosforilada em biópsias de pele, marcadores plasmáticos de neurodegeneração e neuroinflamação, além de técnicas de neuroimagem funcional dopaminérgica e metabólica, configuram um painel crescente de testes em avaliação.^{6,7,13,14}

OBJETIVOS

Avaliar Objetivo geral:

Analisar o papel dos biomarcadores recentes no diagnóstico precoce da demência por corpos de Lewy, destacando sua acurácia diagnóstica, aplicabilidade clínica e potencial para diferenciá-la de outras demências neurodegenerativas.

Objetivos Específicos:

- Identificar os biomarcadores de fluido (líquor e sangue) mais promissores para diagnóstico precoce da DCL.
- Avaliar a acurácia diagnóstica de biomarcadores de neuroimagem (FP-CIT SPECT, FDG-PET, MRI).
- Comparar a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores na diferenciação DCL vs. Alzheimer.
- Discutir as limitações e perspectivas futuras para implementação clínica dos biomarcadores.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de analisar o papel dos biomarcadores recentes no diagnóstico precoce da demência por corpos de Lewy. A busca bibliográfica foi realizada na base PubMed/MEDLINE, por se tratar de uma das principais fontes de informação em ciências da saúde e por apresentar ampla cobertura de estudos em neurologia e neurodegeneração.

Foram utilizados termos em inglês relacionados à demência por corpos de Lewy e a biomarcadores, combinando descritores livres e termos indexados. A estratégia contemplou expressões como

“dementia with Lewy bodies”, “Lewy body dementia”, “biomarkers”, “alpha-synuclein”, “neuroimaging”, “cerebrospinal fluid” e “plasma biomarkers”, articuladas por operadores booleanos de forma a recuperar estudos que avaliassem biomarcadores de fluido (líquor e sangue) e de neuroimagem em indivíduos com suspeita ou diagnóstico de demência por corpos de Lewy.

Foram incluídos artigos publicados entre janeiro de 2005 e dezembro de 2025, nos idiomas inglês, português e francês. Os critérios de inclusão abrangeram estudos em humanos que abordassem biomarcadores aplicados ao diagnóstico ou ao diagnóstico diferencial da demência por corpos de Lewy, apresentando dados quantitativos relevantes, como sensibilidade, especificidade, acurácia diagnóstica ou medidas correlatas. Foram considerados estudos observacionais (transversais, caso-controle, coortes) e revisões sistemáticas ou metanálises com foco em biomarcadores. Excluíram-se publicações realizadas exclusivamente em modelos animais ou in vitro, trabalhos sem dados numéricos de desempenho diagnóstico, estudos dedicados apenas à doença de Alzheimer ou a outras demências sem análise específica de demência por corpos de Lewy, bem como relatos de caso isolados e séries muito pequenas sem análise estatística estruturada.

A busca inicial identificou 844 registros. Após a leitura de títulos e resumos, foram excluídos os estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade, resultando em um subconjunto de artigos selecionados para leitura na íntegra. Nessa segunda etapa, foram novamente aplicados os critérios de inclusão e exclusão, com verificação detalhada do desenho metodológico e dos desfechos de interesse. Ao término do processo, 41 artigos foram considerados elegíveis e incluídos na síntese narrativa, sendo organizados em três grupos analíticos: biomarcadores de fluido, biomarcadores de neuroimagem e revisões sistemáticas/metanálises.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Biomarcadores de fluido: líquido e sangue

Os biomarcadores de fluido têm se destacado como ferramentas centrais na avaliação de sinucleinopatias, incluindo a DCL, por refletirem diretamente processos neuropatológicos em curso.^{6,15} Medidas tradicionais de α -sinucleína total no líquido mostraram capacidade limitada para discriminar DCL de controles saudáveis, embora níveis reduzidos se associem à presença de corpos de Lewy e deposição tecidual da proteína.^{1,6} Em contrapartida, ensaios de amplificação de sementes, como o α -syn RT-QuIC e técnicas similares de seed amplification assay, demonstraram alta sensibilidade e especificidade na detecção de α -sinucleína patogênica e na diferenciação entre DCL e doença de Alzheimer.^{6,14} Estudos recentes sugerem que esses métodos podem atingir desempenho superior a 90% de acurácia, inclusive em estágios prodrômicos, embora ainda demandem padronização interlaboratorial e automação.^{4,6,14} A pesquisa de α -sinucleína fosforilada em fibras nervosas cutâneas, obtidas por biópsia de pele, consolidou-se como um biomarcador periférico promissor para sinucleinopatias, incluindo doença de Parkinson e DCL.^{4,6} Estudos multicêntricos apontam para elevada concordância entre depósitos cutâneos de α -sinucleína e diagnóstico clínico de DCL, com potencial para complementar a avaliação de líquido em contextos nos quais a punção lombar é contraindicada ou recusada.^{4,6,10} No entanto, aspectos como padronização técnica da biópsia, disponibilidade de imunohistoquímica especializada e reprodutibilidade entre centros ainda limitam o uso rotineiro.^{4,6}

No campo dos biomarcadores plasmáticos, níveis aumentados de neurofilamento de cadeia leve (NfL) indicam neurodegeneração axonal generalizada e têm sido consistentemente associados à gravidade e progressão de demências, incluindo DCL.^{6,15} Embora o NfL apresente elevada sensibilidade para detectar processos neurodegenerativos, sua especificidade para DCL é limitada, exigindo interpretação em conjunto com outros marcadores e dados clínicos.^{6,9,15} A proteína fibrilar ácida glial (GFAP) emerge como marcador de astrogliose e inflamação, com estudos relatando elevações em

demências neurodegenerativas e sugerindo possível valor complementar na DCL.^{6,15}

Biomarcadores plasmáticos relacionados à patologia amiloide e tau, como p-tau181, p-tau217 e p-tau231, mostraram excelente desempenho na identificação de doença de Alzheimer e na distinção desta em relação a outras demências.^{8,15,16} Embora não sejam específicos para DCL, esses marcadores são úteis para identificar co-patologia tipo Alzheimer em pacientes com sinucleinopatias, o que tem implicações diagnósticas e prognósticas.^{8,9,15} Revisões recentes indicam que a combinação de biomarcadores plasmáticos de tau fosforilada com NfL e GFAP pode fornecer um painel robusto para estratificação de risco em cenários de comprometimento cognitivo leve e suspeita de DCL.^{6,9,15}

Além disso, estudos de líquido têm explorado a atividade de enzimas envolvidas na síntese de neurotransmissores, como a DOPA descarboxilase, sugerindo que sua dosagem possa auxiliar na distinção entre DCL e doença de Parkinson em coortes multicêntricas.^{4,6} Ainda que esses resultados sejam preliminares, apontam para um possível papel de marcadores enzimáticos na caracterização mais fina do espectro das sinucleinopatias.^{4,6,14} No conjunto, os biomarcadores de fluido oferecem grande potencial para o diagnóstico precoce da DCL, especialmente quando integrados a marcadores de neuroimagem e a biomarcadores de Alzheimer na construção de algoritmos multimodais.^{1,6,15}

Biomarcadores de neuroimagem

Os biomarcadores de neuroimagem constituem pilar fundamental na avaliação diagnóstica da DCL, permitindo a visualização in vivo de alterações dopaminérgicas, metabólicas e estruturais.^{1,13,17} A cintilografia com transportador de dopamina usando ¹²³I-FP-CIT (DaTSCAN) é o exame mais consolidado, demonstrando sensibilidade em torno de 80–90% e especificidade acima de 90% na diferenciação entre DCL e doença de Alzheimer em estudos e metanálises.^{1,13} Esses achados sustentaram a inclusão da redução da captação estriatal de dopamina como biomarcador sugestivo nos critérios de consenso para DCL provável e possível.^{1,2,13} Entretanto, a utilidade do DaTSCAN na fase prodrômica ainda é objeto de investigação, com desempenho menor em estágios muito iniciais ou em apresentações com parkinsonismo discreto.^{1,4,12}

A cintilografia cardíaca com metaiodobenzilguanidina (MIBG) avalia a inervação simpática miocárdica, frequentemente comprometida em sinucleinopatias, e mostrou boa acurácia para distinguir DCL e doença de Parkinson de doença de Alzheimer e outras demências.^{1,4,17} Estudos apontam que a associação de MIBG com DaTSCAN pode aumentar a confiança diagnóstica em casos duvidosos, embora questões relativas à disponibilidade do radiofármaco e à expertise em interpretação ainda limitem seu uso amplo.^{1,4,10}

O FDG-PET, por sua vez, evidencia um padrão metabólico característico na DCL, com hipometabolismo em regiões occipitais e relativa preservação do cíngulo posterior em comparação à doença de Alzheimer.^{1,17} Metanálises indicam que esse padrão pode auxiliar no diagnóstico diferencial em fases leves, sobretudo quando integrado a dados clínicos e a outros biomarcadores.^{9,13,17} Técnicas mais recentes de PET voltadas para depósitos de amiloide e tau também têm sido exploradas em DCL, principalmente para avaliar a carga de co-patologia tipo Alzheimer, embora seu papel específico ainda não esteja completamente estabelecido.^{4,8,9}

Na ressonância magnética, medidas convencionais de volume e espessura cortical mostram alterações menos marcantes em comparação à doença de Alzheimer, mas estudos de grupo descrevem redução de volume em estruturas como a ínsula e o lobo occipital em DCL prodrômica.^{1,17} Avanços em imagem de difusão, particularmente o free-water diffusion MRI, revelaram aumento progressivo de água livre em múltiplas regiões cerebrais ao longo de 12 a 24 meses em pacientes com DCL, associando-se à progressão clínica e sugerindo utilidade como marcador de monitoramento e possivelmente de fase prodrômica.⁷ Esses achados apontam para o potencial de técnicas de MRI

avanzada na avaliação longitudinal e no refinamento prognóstico.^{7,17}

Em síntese, os biomarcadores de neuroimagem oferecem elevada acurácia para diferenciar DCL de doença de Alzheimer e de outras demências, particularmente quando se combinam exames dopaminérgicos, metabólicos e estruturais.^{1,13,17} Todavia, obstáculos como custo, disponibilidade desigual de PET e SPECT e necessidade de padronização de protocolos permanecem relevantes, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados.^{3,4,11}

Biomarcadores de Alzheimer na DCL

A coexistência de patologia tipo Alzheimer em pacientes com DCL é frequente e possui implicações clínicas importantes, pois pode mascarar características nucleares da DCL e dificultar o reconhecimento da sinucleinopatia.^{1,4} Biomarcadores de Alzheimer, como A β 42, A β 40, tau total (t-Tau) e tau fosforilada (p-Tau) no líquido, além de seus análogos plasmáticos, têm se mostrado ferramentas relevantes para identificar esses casos mistos.^{8,15,16} Estudos sugerem que perfis compatíveis com Alzheimer em pacientes com quadro clínico sugestivo de DCL associam-se a maior gravidade cognitiva, pior prognóstico e maior probabilidade de apresentação atípica.^{4,9} Metanálises indicam que o t-Tau e o p-Tau181 apresentam excelente capacidade discriminativa entre doença de Alzheimer e DCL, enquanto as razões envolvendo A β 42 e A β 40 contribuem para o diagnóstico diferencial em estágios iniciais.^{8,9,16} Em indivíduos com comprometimento cognitivo leve, a combinação de biomarcadores de Alzheimer com marcadores de sinucleinopatia, como ensaios de amplificação de α -sinucleína, pode aumentar a acurácia para prever conversão futura para DCL ou Alzheimer.^{6,9,14} Assim, a integração sistemática desses biomarcadores em algoritmos diagnósticos permite melhor classificação de pacientes com fenótipo misto ou pouco típico.^{1,4,9}

Diagnóstico da fase prodrômica

Nos últimos anos, houve crescente interesse na definição de critérios para DCL prodrômica, com foco em síndromes de risco como distúrbio comportamental do sono REM isolado, comprometimento cognitivo leve com perfil visuoespacial/atencional e formas iniciais de parkinsonismo com manifestações cognitivas sutis.^{1,2,12} O objetivo é identificar indivíduos em estágios pré-demenciais, nos quais intervenções clínicas e futuras terapias modificadoras possam ter maior impacto.^{1,2}

Biomarcadores desempenham papel central nessa fase, pois certos achados podem preceder o surgimento de demência estabelecida por vários anos.^{1,7,12} Ensaios de amplificação de α -sinucleína no líquido mostraram positividade em indivíduos com distúrbio comportamental do sono REM idiopático, indicando risco elevado de conversão para DCL ou doença de Parkinson.^{6,14} Da mesma forma, alterações em DaTSCAN, redução de captação em MIBG e alterações de free-water MRI têm sido descritas em coortes prodrômicas, sugerindo que um conjunto de biomarcadores pode definir perfis de risco distintos.^{1,7,13}

Limitações e desafios

Apesar do avanço expressivo, diversos desafios limitam a plena incorporação de biomarcadores ao diagnóstico de rotina da DCL.^{3,4,11} Em primeiro lugar, muitos dos testes mais promissores, como os ensaios de amplificação de α -sinucleína e alguns biomarcadores plasmáticos, ainda não dispõem de protocolos amplamente padronizados, o que dificulta a comparação de resultados entre centros e a definição de pontos de corte universais.^{4,6,14} Em segundo lugar, o custo, a necessidade de infraestrutura especializada e a disponibilidade desigual de exames sofisticados, como PET e SPECT, restringem o acesso em países de baixa e média renda e mesmo em regiões periféricas de países de alta renda.^{3,11}

Outra limitação refere-se à heterogeneidade clínica e neuropatológica da DCL, frequentemente associada a patologia de Alzheimer, doença vascular e outras comorbidades, o que reduz a especificidade de alguns biomarcadores quando considerados isoladamente.^{1,4,9} Além disso, grande parte das evidências deriva de estudos em centros terciários e coortes selecionadas, limitando a generalização dos resultados para ambientes de atenção primária ou secundária.^{3,10,11} Por fim, ainda não há consenso sobre quais combinações mínimas de biomarcadores devem ser recomendadas em diferentes cenários clínicos, nem sobre a melhor forma de integrar esses resultados a modelos de decisão diagnóstica e de estratificação de risco.^{4,11}

CONCLUSÃO

Os avanços recentes na pesquisa de biomarcadores transformaram de maneira significativa a abordagem diagnóstica da demência por corpos de Lewy. Biomarcadores de fluido, métodos de neuroimagem funcional e marcadores de co-patologia tipo Alzheimer ampliam a capacidade de diagnóstico precoce e refinam o diagnóstico diferencial. Do ponto de vista clínico, a tendência mais promissora é a utilização combinada desses biomarcadores em algoritmos multimodais, em vez da interpretação isolada de cada exame. Essa integração pode aumentar a segurança diagnóstica, especialmente em apresentações prodrômicas, fenótipo misto ou casos com sobreposição com doença de Alzheimer e doença de Parkinson. Entretanto, limitações relacionadas à padronização laboratorial, ao custo, à disponibilidade tecnológica e à necessidade de validação em coortes mais amplas ainda restringem sua adoção universal. Assim, a consolidação desses biomarcadores na prática assistencial dependerá do desenvolvimento de protocolos harmonizados, maior acessibilidade e definição de estratégias diagnósticas ajustadas à realidade dos diferentes sistemas de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Blanc F, Bousiges O. Biomarkers and diagnosis of dementia with Lewy bodies including prodromal: practical aspects. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(5):472-83. doi:10.1016/j.neurol.2022.03.008.
2. Patel BR. Dementia with Lewy bodies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2025;31(4):956-78. doi:10.1212/CON.0000000000001604.
3. Viana LJF, Larsen LDP, Belini LR, Rodrigues OT, Ferreira LA, Franqueiro LF. Demência com corpos de Lewy: uma revisão integrativa sobre avanços e desafios no diagnóstico e manejo clínico. *Rev Contemp*. 2025;5(12):e10029. doi:10.56083/RCV5N12-129.
4. Zarkali A, Bartl M, Fox NC, Tan LCS, Mollenhauer B, Weil RS. Diagnostic and other biomarkers of dementia with Lewy bodies: from research to clinical settings. *Lancet Neurol*. 2025;24(12):1053-65. doi:10.1016/S1474-4422(25)00314-X.
5. Parmera JB, Tumas V, Ferraz HB, Spitz M, Barbosa MT, Smid J, et al. Diagnóstico e manejo da demência da doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol*. 2022;16(3 Suppl 1):73-87. doi:10.1590/1980-5764-dn-2022-s105pt.
6. Russotto A, Longobardi A, Ciullini A, Cazzaniga FA, Bacinoğlu MB, Borroni B, et al. Biomarkers for Lewy body diseases and other alpha-synucleinopathies in biofluids: current evidence and future directions. *J Transl Med*. 2025;24(1):15. doi:10.1186/s12967-025-07471-6.
7. Chiu SY, Chen R, Wang W, Armstrong MJ, Boeve BF, Savica R, et al. Longitudinal free-water changes in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2024;39(5):836-46. doi:10.1002/mds.29763.
8. Moraes JAMD, Ferreira MEOS, Monte CRS. Biomarcadores emergentes e novas tecnologias diagnósticas na doença de Alzheimer. *Braz J Implantol Health Sci*. 2025;7(12):105-18. doi:10.36557/2674-8169.2025v7n12p105-118.
9. Burgio MI, Veronese N, Sarà D, Masnata R, Vassallo G, et al. Markers for the detection of Lewy body disease versus Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2024;36(1):60. doi:10.1007/s40520-024-02704-y.
10. Armstrong MJ, Irwin DJ, Leverenz JB, Gamez N, Taylor A, Galvin JE. Biomarker use for dementia with Lewy body diagnosis: survey of US experts. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2021;35(1):55-61. doi:10.1097/WAD.0000000000000414.

11. Aarsland D, Kurz M, Beyer M, Bronnick K, Piepenstock Nore S, Ballard C. Early discriminatory diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(3):195-205. doi:10.1159/000113417.
12. Kobayashi R, Morioka D, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A. Application of suggestive biomarkers in dementia with Lewy bodies with masking of typical clinical symptoms by Alzheimer disease-type pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2024;38(1):95-7. doi:10.1097/WAD.0000000000000597.
13. Papathanasiou ND, Boutsidis A, Dickson J, Bomanji JB. Diagnostic accuracy of 123I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of published studies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(3):225-9. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.09.015.
14. McWilliam OH, Bsoul R, Lund EL, Waldemar G, Hasselbalch SG, Simonsen AH, et al. α -Synuclein seed amplification assay in Lewy body dementia versus Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2025;17(4):e70203. doi:10.1002/dad2.70203.
15. Pais MV, Forlenza OV, Diniz BS. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease: a review of available assays, recent developments, and implications for clinical practice. *J Alzheimers Dis Rep*. 2023;7(1):355-80. doi:10.3233/ADR-230029.
16. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarkers in Alzheimer's disease. *Adv Lab Med*. 2021;2(1):27-37. doi:10.1515/almed-2020-0090.
17. Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, Politis M. Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol*. 2019;266(1):1-26. doi:10.1007/s00415-018-8892-x.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

RHAFEL TOBIAS BASTOS

5ª Avenida, s/n, eq. com a Rua 235, no Setor Leste Universitário, Goiânia/GO, Brasil.

E-mail: rhfbbastos@gmail.com

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Rhafael Tobias Bastos - <http://lattes.cnpq.br/4265517726758113> - <https://orcid.org/0009-0006-7522-8757>

Iuri Cesar Lima Paiva - <http://lattes.cnpq.br/2244635237036551> - <https://orcid.org/0009-0006-0205-1399>

Eberson da Silva Rodrigues Nascimento - <http://lattes.cnpq.br/0849831403719395> - <https://orcid.org/0000-0001-7728-3633>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 20/10/2026.

POLILAMININA E REGENERAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DAS EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS E CLÍNICAS

POLYLAMININ AND NERVOUS SYSTEM REGENERATION: A SYSTEMATIC REVIEW OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVIDENCE

GABRIELA BASTOS MESQUITA¹, MARIA LUISA GONÇALVES MARTINS¹, MARIANA DA ROCHA TELES¹, MARINA FUSO PRUDENTE¹, ROBERPAULO ANACLETO NEVES²

1. Graduando em Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.

2. Graduado em Biomedicina na Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

Lesões nos sistemas nervosos central (SNC) e periférico (SNP) apresentam capacidade regenerativa limitada, especialmente no SNC, devido à formação de cicatriz glial, inflamação persistente e baixa plasticidade neuronal. Nesse contexto, a polilaminina (polyLM), forma polimerizada da laminina com organização biomimética da matriz extracelular, surge como estratégia promissora na medicina regenerativa neural. Esta revisão sistemática avaliou a eficácia da polyLM na regeneração neural, recuperação funcional e modulação do microambiente tecidual após lesões do sistema nervoso. A revisão seguiu as diretrizes PRISMA e a estratégia PICO, com buscas nas bases PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos estudos experimentais, observacionais e ensaios clínicos, em português ou inglês, que investigaram o uso da polyLM em lesões neurais. Os desfechos analisados incluíram regeneração axonal, recuperação funcional, aspectos histológicos e modulação da matriz extracelular. Os resultados demonstraram elevada bioatividade da polyLM, promovendo neuritogênese, proliferação celular e modulação inflamatória. Em modelos de lesão medular, observou-se crescimento axonal através do sítio lesionado, melhora locomotora significativa e redução da resposta inflamatória precoce. Evidências translacionais indicaram melhora funcional em cães com lesão medular crônica e recuperação de contração muscular voluntária em pacientes com lesão medular funcionalmente completa. Além disso, sua incorporação em biomateriais reduziu fibrose e ativação macrofágica, tornando o microambiente mais favorável à regeneração. Conclui-se que a polilaminina é um biomaterial bioativo com potencial na regeneração neural, atuando em mecanismos estruturais, celulares e inflamatórios. Contudo, sua consolidação clínica requer estudos controlados, padronização terapêutica e avaliação de segurança a longo prazo.

Palavras-chave: Laminina, Matriz extracelular, Neurologia, Regeneração nervosa, Traumatismos da medula espinal.

ABSTRACT

Injuries to the central (CNS) and peripheral (PNS) nervous systems exhibit limited regenerative capacity, especially in the CNS, due to glial scar formation, persistent inflammation, and low neuronal plasticity. In this context, polylaminin

(polyLM), a polymerized form of laminin with biomimetic organization of the extracellular matrix, emerges as a promising strategy in neural regenerative medicine. This systematic review evaluated the efficacy of polyLM in neural regeneration, functional recovery, and modulation of the tissue microenvironment after nervous system injuries. The review followed the PRISMA guidelines and the PICO strategy, with searches in the PubMed, Scopus, and SciELO databases. Experimental, observational, and clinical trials published in Portuguese or English, that investigated the use of polyLM in neural injuries were included. The outcomes analyzed included axonal regeneration, functional recovery, histological aspects, and modulation of the extracellular matrix. The results demonstrated high bioactivity of polyLM, promoting neuritogenesis, cell proliferation, and inflammatory modulation. In spinal cord injury models, axonal growth across the injury site, significant locomotor improvement, and a reduction in the early inflammatory response were observed. Translational evidence indicated functional improvement in dogs with chronic spinal cord injury and recovery of voluntary muscle contraction in patients with functionally complete spinal cord injury. Furthermore, its incorporation into biomaterials reduced fibrosis and macrophage activation, creating a microenvironment more favorable to regeneration. It is concluded that polylaminin is a bioactive biomaterial with potential in neural regeneration, acting on structural, cellular, and inflammatory mechanisms. However, its clinical consolidation requires controlled studies, therapeutic standardization, and long-term safety evaluation.

Keywords: Extracellular matrix, Laminin, Neurology, Nerve regeneration, Spinal cord injuries.

INTRODUÇÃO

Lesões do sistema nervoso central e periférico representam um importante problema para a saúde pública, afetando milhões de pessoas no mundo e estando associadas a déficits funcionais permanentes e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. A capacidade de regeneração neural, especialmente do sistema nervoso central, é extremamente limitada devido à baixa plasticidade neuronal intrínseca, a presença de moléculas inibitórias e a formação de cicatrização glial.^{1,2}

A polilaminina, forma polimerizada da laminina, apresenta organização biomimética da matriz extracelular e tem sido associada a efeitos positivos na recuperação dessas lesões. Estudos experimentais demonstram sua capacidade de promover regeneração axonal e melhora funcional após lesão medular¹, além de modular vias celulares relacionadas ao crescimento neuronal.³ Evidências recentes sugerem potencial aplicação translacional, incluindo melhora funcional em modelos animais resultados preliminares em humanos.^{1,2}

Embora estudos experimentais e translacionais tenham demonstrado resultados promissores com a polilaminina, as evidências permanecem dispersas na literatura e não há um consenso sobre sua eficácia nos diferentes modelos de lesão neuronal. Além disso, a predominância de estudos pré-clínicos dificulta a extrapolação dos resultados para a prática clínica. Dessa forma, torna-se necessária uma análise sistemática das evidências disponíveis para compreender de maneira crítica os efeitos da polilaminina na regeneração do sistema nervoso, identificar seus potenciais aplicações terapêuticas e apontar as principais lacunas que ainda seu limitam sua aplicabilidade clínica.

Diante das limitações das abordagens terapêuticas atuais, tem-se buscado compreender de forma mais aprofundada o papel do microambiente neural no processo de regeneração. Nesse cenário, a matriz extracelular surge como um elemento central na regulação da adesão celular, crescimento axonal e diferenciação neuronal, sendo a laminina um de seus principais componentes com importante papel no estímulo à neuritogênese.³

Nesse contexto, diversas estratégias têm sido investigadas com o objetivo de promover regeneração axonal e recuperação funcional após lesão do sistema nervoso, incluindo terapias celulares, uso de fatores de crescimento e biomateriais. No entanto, os resultados ainda são limitados e insuficientes para promover uma recuperação significativa.

OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a eficácia da polilaminina na regeneração axonal em lesões do sistema nervoso. Como objetivos secundários, busca-se analisar os efeitos da polilaminina na recuperação funcional, investigar sua atuação na modulação da matriz extracelular durante o processo de regeneração neural, identificar as principais evidências científicas acerca de sua aplicabilidade clínica e descrever as lacunas existentes na literatura relacionadas à sua eficácia terapêutica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida seguindo as recomendações do PRISMA para revisões sistemáticas.

A pergunta de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICO: P (Population): pacientes (humanos ou modelos animais) com lesão do sistema nervoso (central ou periférico); I (Intervention): tratamento com polilaminina (ou laminina polimerizado); C (Comparation): ausência de tratamento, placebo ou outros tratamentos regenerativos; O (Outcome): regeneração axonal, recuperação funcional (motora/sensorial), modulação da matriz extracelular e aspectos cito/histológicos.

A busca bibliográfica foi realizada em março de 2026 nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO, considerando publicações nos idiomas inglês ou português, disponíveis em texto completo para análise. Não foram identificados estudos elegíveis na base SciELO. Devido à escassez de publicações sobre polilaminina, foi utilizada como estratégia de busca ampla baseada nos termos 'polylaminin' e 'polymerized laminin', seguida da aplicação de critérios de elegibilidade. Foram identificados 30 registros nas bases de dados consultadas (15 no PubMed e 15 no Scopus). Após a remoção de duplicatas, 15 estudos permaneceram para triagem. Destes, 5 foram excluídos após leitura de títulos e resumos por não abordarem regeneração neural ou não atenderem aos critérios de elegibilidade. Ao final, 10 estudos foram incluídos na revisão sistemática.

Foram incluídos estudos experimentais *in vitro*, estudos em modelos animais, estudos observacionais e ensaios clínicos que investigaram a utilização da polilaminina como intervenção principal em lesões do sistema nervoso central ou periférico e que apresentaram desfechos relacionados à regeneração neural, recuperação funcional, alterações histológicas ou modulação da matriz extracelular. Foram excluídos estudos duplicados, estudos sem texto completo, cartas ao editor, editoriais, revisões de literatura, bem como estudos que não utilizaram polilaminina como intervenção principal ou que não avaliaram desfechos relacionados à regeneração neural.

A triagem dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, com análise inicial de títulos e resumos, seguida de leitura completa dos artigos potencialmente legíveis, sem uso de ferramentas de automação. A extração de dados foi realizada por quatro revisores independentes, com o uso de formulário padronizado. Foram coletadas informações sobre autor, ano de publicação, país, desenho do estudo, tamanho da amostra, características da população, objetivo do estudo e principais desfechos. Divergências foram resolvidas por consenso entre os dois editores em ambos os casos.

Considerando a heterogeneidade dos desenhos dos estudos incluídos e o número reduzido de publicações disponíveis, realizou-se avaliação qualitativa de qualidade metodológica, considerando delineamento, presença de grupo controle, tamanho amostral e clareza dos desfechos. Os dados foram organizados com auxílio da plataforma Mendeley.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A A análise dos artigos selecionados evidenciou um papel multifacetado da polilaminina (polyLM) na regeneração do sistema nervoso, abrangendo aspectos estruturais, celulares e funcionais. Consistentemente, os estudos demonstram sua capacidade de promover neuritogênese, modular a matriz extracelular, atenuar a inflamação e favorecer a recuperação funcional em diferentes modelos experimentais, incluindo evidências preliminares em humanos.

Foram incluídos 10 estudos na presente revisão sistemática, abrangendo análises biofísicas, estudos in vitro, modelos animais de lesão do sistema nervoso central e periférico, estudos translacionais em cães e um estudo piloto em humanos. Os trabalhos avaliaram diferentes aspectos da polilaminina, incluindo suas propriedades estruturais, capacidade de promover neuritogênese, regeneração axonal, recuperação funcional, modulação inflamatória e aplicações em biomateriais. As principais características dos estudos incluídos encontram-se resumidas na Tabela 1.

Referência	Modelo	Principal Desfecho
Franchi et al. (2014)	Análise Biofísica	Identificação da natureza fractal e aumento de área superficial.
Menezes et al. (2010/2020)	Ratos / In vitro	Regeneração axonal em SCI e organização do Colágeno IV.
Siqueira-Santos (2013)	Células da Retina	Aumento significativo na neuritogênese e adesão celular.
Spanevello et al. (2019)	Nervo (Ratos)	Ciático Melhora na regeneração em filamentos de PCL.
Gadelha et al. (2025)	Cães (SCI Crônica)	Segurança e eficácia clínica em modelo animal grande.
Menezes et al. (2024)	Humanos (SCI)	Retorno de contração motora voluntária em lesões completas.
Ullah et al. (2022)	iPSCs	Expansão de células-tronco com baixa dose proteica.
Jatuviriyapornchai (2019)	Microcápsulas	Redução de inflamação e fibrose em implantes.

3.1. Propriedades estruturais e interação com a matriz extracelular

A polilaminina caracteriza-se por uma estrutura singular, sendo um polímero de laminina nano e microestruturado, induzido por ácido e não covalente.⁴ Morfologicamente, apresenta-se como uma rede floculada, solta e homogênea, em contraste com os agregados densos da laminina convencional. Essa organização supramolecular possui natureza fractal, sugerindo participação relevante na organização de membranas basais em nichos neurogênicos do sistema nervoso central.¹

Adicionalmente, a polyLM demonstra capacidade de organizar outros componentes da matriz extracelular. Observa-se que o colágeno tipo IV se conforma à sua estrutura, indicando que a laminina polimerizada pode orientar a montagem da matriz basal.⁵ Esse comportamento biomimético reforça seu papel como molde estrutural para a formação de membranas basais artificiais. Sua natureza química, baseada na autoassociação da laminina heterotrimérica sob condições eletrostáticas específicas, favorece o reconhecimento e a ancoragem molecular de diferentes substratos celulares.⁶

3.2. Efeitos na neuritogênese e proliferação celular

A polilaminina tem demonstrado, de forma consistente, capacidade de estimular a neuritogênese e a proliferação celular. Em estudos *in vitro*, promove neuritogênese em níveis superiores aos observados com a laminina não polimerizada.⁴

Células da retina diferenciam polyLM de laminina convencional, apresentando maior adesão e maior extensão de neuritos quando cultivadas sobre a forma polimerizada.³ Dessa forma, a laminina polimerizada ativa exerce influência positiva tanto sobre a neuritogênese quanto sobre a proliferação celular, demonstrando maior bioatividade e eficiência como substrato para crescimento neuronal.³

Além disso, a polilaminina-521 mostrou-se um substrato viável para a expansão de células-tronco pluripotentes induzidas humanas, permitindo expansão em larga escala, com alta viabilidade e manutenção da pluripotência mesmo em baixas concentrações.⁷ Sua organização mimetiza a membrana basal nativa, favorecendo interações célula-matriz mais estáveis e recrutamento adequado de integrinas.

3.3. Regeneração axonal e recuperação funcional

A aplicação de polilaminina tem demonstrado resultados promissores na regeneração axonal e na recuperação funcional. Em modelos de lesão medular em ratos, a administração local resultou em crescimento axonal através do sítio da lesão, associado à melhora funcional significativa.¹ Observou-se aumento dos escores locomotores e evidência de reconexão neural, indicando regeneração de fibras nervosas.

Outrossim, a polilaminina apresentou efeito anti-inflamatório, contribuindo para o início precoce da melhora funcional, já observado na primeira semana após o tratamento.¹

Por outro lado, em modelos de lesão de nervo periférico, os resultados foram heterogêneos. Embora a polilaminina apresente benefícios em nível celular, a laminina não polimerizada associada a filamentos de poli-ε-caprolactona (PCL) demonstrou melhor recuperação funcional motora e maior número de placas motoras, sugerindo que seus efeitos podem variar conforme o contexto experimental.⁸

3.4. Aplicações clínicas e evidências translacionais

Estudos translacionais reforçam o potencial terapêutico da polilaminina. Em modelos animais, como cães com lesão medular crônica, a administração de polyLM associada a fatores neurotróficos mostrou-se segura e promoveu melhora significativa da função motora².

Em humanos, um estudo piloto demonstrou retorno de contração muscular voluntária após lesão

medular completa funcional, com recuperação confirmada por métodos clínicos e eletrofisiológicos⁹. Embora preliminares, esses achados indicam potencial efeito regenerativo relevante da polilaminina.

3.5. Modulação da resposta inflamatória e biomateriais

A polilaminina também desempenha papel relevante na modulação da resposta inflamatória. Sua incorporação em biomateriais, como microcápsulas de alginato, resultou em redução da ativação de macrófagos, menor formação de fibrose pericapsular e diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias.¹⁰

Somado a isso, observou-se melhor integração com o tecido hospedeiro e preservação da função de células encapsuladas, indicando que a polyLM contribui para a criação de um microambiente mais favorável à regeneração tecidual.

Os achados desta revisão sistemática sugerem o papel promissor da polilaminina (polyLM) como biomaterial bioativo na regeneração do sistema nervoso, especialmente por atuar simultaneamente em múltiplos eixos do processo regenerativo, incluindo organização da matriz extracelular, neuritogênese, modulação inflamatória e recuperação funcional. Essa atuação multifatorial é particularmente relevante diante da complexidade das lesões neurais, sobretudo no sistema nervoso central, em que a regeneração espontânea é limitada.

Do ponto de vista estrutural, a organização supramolecular da polilaminina emerge como um dos principais determinantes de sua bioatividade. Diferentemente da laminina convencional, que tende a formar agregados irregulares, a polyLM apresenta uma rede tridimensional homogênea com características fractais, capaz de mimetizar a arquitetura da membrana basal nativa.³ Essa organização favorece interações célula-matriz mais eficientes, promovendo maior adesão celular, orientação axonal e organização do microambiente regenerativo. Além disso, evidências indicam que essa estrutura resulta da autoassociação não covalente da laminina em condições específicas de pH e presença de Ca^{2+} , reforçando seu caráter biomimético e funcional.⁶ Nesse contexto, a polilaminina não atua apenas como suporte estrutural, mas como um modulador ativo da regeneração tecidual.

No nível celular, os resultados demonstram que a polilaminina apresenta superioridade consistente na indução da neuritogênese e proliferação celular em comparação à laminina não polimerizada. Em modelos *in vitro*, a polyLM promove maior extensão de neuritos, aumento da adesão celular e proliferação, além de ativar vias intracelulares relacionadas à diferenciação neuronal, como PKA e PKC.³ Esses efeitos são atribuídos à sua organização espacial, que favorece o reconhecimento por receptores celulares, como integrinas, promovendo sinalização intracelular mais eficiente. Adicionalmente, sua aplicação em cultura de células-tronco pluripotentes demonstra capacidade de manter viabilidade, estabilidade genética e pluripotência mesmo em baixas concentrações, reforçando seu potencial translacional na medicina regenerativa.⁹

No que se refere à regeneração axonal e recuperação funcional, os dados indicam que a polilaminina apresenta efeitos significativos, especialmente em modelos de lesão medular. Estudos experimentais demonstram melhora funcional associada ao crescimento axonal, com evidência de reconexão neural e aumento dos escores locomotores após lesão⁸. Esses efeitos parecem estar relacionados não apenas ao estímulo direto ao crescimento axonal, mas também à modulação da resposta inflamatória, com redução da inflamação secundária, fator crucial na progressão da lesão neural. De fato, a inflamação constitui um dos principais mecanismos da degeneração secundária após lesão medular, sendo sua modulação precoce determinante para o prognóstico funcional.

Entretanto, os resultados não são uniformes em todos os contextos experimentais. Em modelos

de lesão de nervo periférico, embora a polilaminina demonstre maior capacidade de induzir neuritogênese in vitro, a laminina não polimerizada associada a biomateriais, como filamentos de poli-ε-caprolactona, apresentou melhores resultados funcionais motores in vivo.⁴ Esse achado sugere que a eficácia da polilaminina pode depender do microambiente e da interação com outros biomateriais, indicando que sua aplicação isolada pode não ser ideal em todos os cenários. Dessa forma, estratégias combinadas podem ser mais eficazes para potencializar seus efeitos.

No âmbito translacional, os dados disponíveis são particularmente relevantes. Estudos em modelos animais de grande porte, como cães com lesão medular crônica, demonstram melhora significativa da função locomotora após o uso de polilaminina associada a fatores neurotróficos, sem eventos adversos relevantes.² Além disso, evidências preliminares em humanos indicam recuperação de contração muscular voluntária em pacientes com lesão medular completa, um achado expressivo considerando a baixa taxa de recuperação espontânea nesses casos.⁹ Esses resultados sugerem que a polilaminina pode superar limitações clássicas da translação clínica, atuando como uma estratégia terapêutica multitarget.

Outro aspecto relevante observado é a capacidade da polilaminina de modular a resposta inflamatória e melhorar a integração com biomateriais. Sua incorporação em sistemas como microcápsulas de alginato reduz a ativação de macrófagos e a formação de fibrose, favorecendo um microambiente mais permissivo à regeneração. Esse efeito é particularmente importante, uma vez que a formação de cicatriz glial e a inflamação exacerbada representam barreiras críticas à regeneração no sistema nervoso central.

Apesar dos resultados promissores, esta revisão evidencia importantes limitações. A maioria dos estudos é baseada em modelos experimentais, com heterogeneidade metodológica significativa, incluindo variações nos modelos de lesão, doses, vias de administração e desfechos avaliados. Além disso, os estudos clínicos ainda são preliminares, com amostras reduzidas e ausência de grupos controle robustos, o que limita a generalização dos achados. Soma-se a isso a escassez de investigações sobre segurança a longo prazo e potenciais efeitos adversos da polilaminina, aspectos essenciais para sua validação clínica.

CONCLUSÃO

Dessa forma, embora a polilaminina se apresente como uma estratégia altamente promissora para a regeneração neural, sua aplicação clínica ainda requer validação por meio de ensaios clínicos randomizados e controlados, além da padronização de protocolos terapêuticos. Estudos futuros devem explorar combinações terapêuticas, incluindo o uso de fatores de crescimento, enzimas moduladoras da cicatriz glial e biomateriais, a fim de potencializar seus efeitos. Ademais, a compreensão mais aprofundada dos mecanismos moleculares envolvidos na interação entre a polilaminina e o microambiente neural, especialmente no que se refere à sinalização mediada por integrinas, modulação inflamatória e organização da matriz extracelular, será essencial para otimizar sua aplicação terapêutica.

Os achados desta revisão indicam que a polilaminina não atua apenas como um suporte estrutural, mas como um biomaterial bioativo capaz de integrar múltiplos processos regenerativos, configurando-se como uma abordagem potencialmente multitarget no tratamento de lesões do sistema nervoso. Apesar das limitações metodológicas e da predominância de evidências pré-clínicas, os resultados apontam para um cenário promissor, no qual a polilaminina representa um possível avanço na medicina regenerativa neural.

Dessa maneira, conclui-se que a polilaminina apresenta potencial relevante na promoção da regeneração axonal e recuperação funcional, especialmente em lesões do sistema nervoso central. No entanto, sua consolidação na prática clínica dependerá da robustez das evidências futuras, da reprodutibilidade dos resultados e da definição de protocolos seguros, eficazes e aplicáveis em larga escala.

REFERÊNCIAS

1. Menezes JR, de Oliveira CP, Coelho-Sampaio T. Polylaminin, a polymeric form of laminin, promotes regeneration after spinal cord injury. *J Neurotrauma* [Internet]. Jul 2010 [Citado em 13 Mai 2026]; 27(7): 1341-52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643907/>. doi: 10.1089/neu.2009.1176.
2. Costa-Pinto AR, de Oliveira CP, Coelho-Sampaio T. A laminin-based therapy for dogs with chronic spinal cord injury: promising results of a longitudinal trial. *Front Vet Sci* [Internet]. Jan 2025 [Citado em 13 Mai 2026]; 11: 1592687. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/veterinary-science/articles/10.3389/fvets.2025.1592687/full>. doi: 10.3389/fvets.2025.1592687.
3. Gualberto-Santos SM, Coelho-Sampaio T, Ferreira ST, Frigel-Madeira MA. Polylaminin recognition by retinal cells. *J Neurosci Res* [Internet]. Jan 2014 [Citado em 13 Mai 2026]; 92(1): 11-20. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jnr.23298>. doi: 10.1002/jnr.23298.
4. de Oliveira CP, Gualberto-Santos SM, de Lima CL, Coelho-Sampaio T, Barbosa-Filho FF, Ferreira ST. A Fractal Nature for Polymerized Laminin. *PLoS ONE* [Internet]. Out 2014 [Citado em 13 Mai 2026]; 9(10): e109388. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109388>. doi: 10.1371/journal.pone.0109388.
5. de Oliveira CP, Pinheiro AS, Coelho-Sampaio T. Type IV collagen conforms to the organization of polylaminin adsorbed on planar substrata. *Acta Biomater* [Internet]. Set 2020 [Citado em 13 Mai 2026]; 114: 165-175. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S174270612030291>. doi: 10.1016/j.actbio.2020.07.039.
6. Menezes G. ESTRUTURA QUÍMICA, ORGANIZAÇÃO SUPRAMOLECULAR E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA POLILAMININA (PLN): UMA ANÁLISE ESTRUTURAL AVANÇADA E PERSPECTIVAS PARA INVESTIGAÇÃO QUÍMICA. *E-GAN* [Internet]. Abr 2024 [Citado em 13 Mai 2026]; 1(1): 1-15. Disponível em: https://revistaegan.com.br/index.php/revistaegan/pt_BR/article/view/zenodo.18674756. doi: 10.5281/zenodo.18674756.
7. Mesquita FCP, Leite ES, Morrissey J, Freitas C, Coelho-Sampaio T, Hochman-Mendez C. Polymerized Laminin-521: A Feasible Substrate for Expanding Induced Pluripotent Stem Cells at a Low Protein Concentration. *Cells* [Internet]. Dez 2022 [Citado em 13 Mai 2026]; 11(24): 3955. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/24/3955>. doi: 10.3390/cells11243955.
8. Siqueira-Santos R, Sardella-Silva G, Nascimento MA, Teixeira de Oliveira L, Coelho-Sampaio T, Ribeiro-Resende VT. Biological activity of laminin/poly laminin-coated poly-ε-caprolactone filaments on the regeneration and tissue replacement of the rat sciatic nerve. *Materials Science and Engineering: C* [Internet]. Nov 2019 [Citado em 13 Mai 2026]; 104: 109930. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590006419300523>. doi: 10.1016/j.msec.2019.109930.
9. Menezes K, Aurélio M, Faria de Lima B, Xerez DR, Menezes JVL, Holanda GS, Silva A, Leite ES, Franco OB, Nascimento MA, Faria AM, Santana C, Abreu LV, Lichtenberger RCL, Rosa M, Graça-Souza AV, Côrtes BA, Jorge AUC, Franzoi AC, Louzada PR, Ferreira AS, Frajttag RM, Coelho-Sampaio T. RETURN OF VOLUNTARY MOTOR CONTRACTION AFTER COMPLETE SPINAL CORD INJURY: A PILOT HUMAN STUDY ON POLYLAMININ. *medRxiv* [Preprint]. Fev 2024 [Citado em 13 Mai 2026]. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.02.19.24301010v1.full>. doi: 10.1101/2024.02.19.24301010.
10. de Oliveira CP, Pinheiro AS, Costa-Pinto AR, Coelho-Sampaio T. Polymerized laminin incorporation into alginate-based microcapsules reduces pericapsular overgrowth and inflammation. *J Biomed Mater Res A* [Internet]. Jun 2020 [Citado em 13 Mai 2026]; 108(6): 1341-1352. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.a.36906>. doi: 10.1002/jbm.a.36906.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

GABRIELA BASTOS MESQUITA

Rua 38, n 350, Opus Penthouses, Setor Marista, Goiânia/GO, Brasil.

E-mail: gabriela2005bm@gmail.com

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Gabriela Bastos Mesquita - <http://lattes.cnpq.br/7717577676264422> - <https://orcid.org/0009-0004-3332-5407>

Maria Luisa Gonçalves Martins - <http://lattes.cnpq.br/2473606156648965> - <https://orcid.org/0009-0001-9369-9310>

Mariana da Rocha Teles - <http://lattes.cnpq.br/3198811211999008> - <https://orcid.org/0009-0001-2658-0360>

Marina Fuso Prudente - <http://lattes.cnpq.br/2490583062977129> - <https://orcid.org/0009-0003-9328-5163>

Roberpaulo Anacleto Neves - <http://lattes.cnpq.br/5716596406151624> - <https://orcid.org/0000-0003-1181-2373>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 21/10/2026.

PRÉ-HABILITAÇÃO MULTIMODAL ASSOCIADA AO PROTOCOLO ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY NA CIRURGIA COLORRETAL: IMPACTO NOS DESFECHOS PÓS-OPERATÓRIOS

MULTIMODAL PREHABILITATION ASSOCIATED WITH THE ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY PROTOCOL IN COLORECTAL SURGERY: IMPACT ON POSTOPERATIVE OUTCOMES

LARA MARÇAL MACHADO¹, GABRIEL FAGUNDES MOREIRA¹, JOÃO GABRIEL PEIXOTO SANTANA¹, NATHÁLIA GOULART FERREIRA¹,
BRUNA DELL'ACQUA CASSÃO REZENDE^{2,3,4}

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás UFG, Goiânia/GO, Brasil.
2. Médica Coloproctologista, Goiânia/GO, Brasil.
3. Doutora em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar, Goiânia/GO, Brasil.
4. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

A recuperação após a cirurgia colorretal ainda representa um desafio importante, especialmente em pacientes com baixa capacidade funcional e maior risco de complicações. Nesse cenário, a associação da pré-habilitação multimodal ao protocolo Enhanced Recovery After Surgery tem sido apontada como uma estratégia capaz de preparar o paciente para o estresse cirúrgico e potencializar sua recuperação. Esta revisão analisou estudos publicados entre 2019 e 2026 com o objetivo de avaliar os impactos dessa abordagem nos desfechos pós-operatórios. Os achados demonstraram melhora consistente da capacidade funcional, refletida pelo aumento do desempenho no Teste de Caminhada de Seis Minutos, além de evidências de recuperação mais rápida e melhor adesão aos componentes do Enhanced Recovery After Surgery. Embora os resultados relacionados à redução de complicações e ao tempo de internação tenham sido variáveis, os benefícios mostraram-se mais expressivos em pacientes com menor reserva fisiológica. Dessa forma, a pré-habilitação multimodal destaca-se como uma ferramenta promissora para otimizar o cuidado perioperatório, reforçando a importância de uma abordagem individualizada e centrada na recuperação global do paciente.

Palavras-chave: Cirurgia colorretal, Complicações pós-operatórias, Exercício pré-operatório, Reabilitação, Recuperação pós-cirúrgica melhorada.

ABSTRACT

Recovery after colorectal surgery remains a significant challenge, particularly in patients with low functional capacity and a higher risk of complications. In this context, the combination of multimodal prehabilitation with

the Enhanced Recovery After Surgery protocol has been proposed as a strategy to better prepare patients for surgical stress and enhance postoperative recovery. This review analyzed studies published between 2019 and 2026 to evaluate the impact of this approach on postoperative outcomes. The findings demonstrated consistent improvements in functional capacity, reflected by better performance in the Six-minute Walk Test, as well as evidence of faster recovery and greater adherence to Enhanced Recovery After Surgery components. Although the effects on postoperative complications and length of hospital stay were variable, the benefits were more pronounced in patients with lower physiological reserve. Therefore, multimodal prehabilitation stands out as a promising tool to optimize perioperative care, reinforcing the importance of an individualized approach focused on the patient's overall recovery.

Keywords: Colorectal surgery, Enhanced postoperative recovery, Postoperative complications, Preoperative exercise, Rehabilitation.

INTRODUÇÃO

A cirurgia colorretal é um dos procedimentos de maior complexidade no cenário cirúrgico eletivo, associada a taxas relevantes de morbidade pós-operatória, declínio funcional e prolongamento da internação hospitalar.¹ Pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia frequentemente apresentam comorbidades, desnutrição e baixa capacidade aeróbica, fatores que ampliam o risco de complicações e retardam a recuperação.^{2,3} O protocolo Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) representa a principal mudança de paradigma no manejo perioperatório dessa população, incorporando intervenções multimodais baseadas em evidências que visam reduzir o estresse cirúrgico, acelerar a recuperação e diminuir complicações pós-operatórias.³ As diretrizes da ERAS® Society para cirurgia colorretal eletiva consolidam recomendações graduadas para otimização perioperatória, abrangendo desde o preparo nutricional e controle da anemia até a mobilização precoce e analgesia multimodal.³

Apesar dos avanços obtidos com o protocolo ERAS, parcela significativa dos pacientes ainda apresenta reserva fisiológica insuficiente no período pré-operatório, limitando os benefícios potencialmente alcançados.⁴ Nesse contexto, a pré-habilitação multimodal — definida como conjunto de intervenções realizadas entre o diagnóstico e o ato cirúrgico, integrando exercício físico estruturado, suporte nutricional e apoio psicológico — surge como estratégia complementar para ampliar a capacidade funcional e a resiliência do paciente frente ao estresse cirúrgico.^{4,5} Evidências recentes indicam que programas de pré-habilitação podem reduzir complicações pós-operatórias, encurtar o tempo de internação e melhorar a recuperação funcional, com benefício potencialmente superior em pacientes com menor aptidão física basal.^{5,6} A associação entre pré-habilitação multimodal e protocolo ERAS representa, portanto, uma abordagem perioperatória promissora e complementar, ainda apresenta resultados heterogêneos na literatura, justificando a realização desta revisão integrativa.⁶

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão integrativa da literatura para avaliar o impacto da pré-habilitação multimodal associada ao protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) nos desfechos pós-operatórios de pacientes submetidos à cirurgia colorretal eletiva, com base em evidências publicadas entre 2019 e 2026. Busca-se identificar os componentes da pré-habilitação mais frequentemente associados à melhora dos desfechos clínicos, bem como analisar seus efeitos sobre complicações pós-operatórias, tempo de internação hospitalar, mortalidade e recuperação

funcional dos pacientes. Além disso, pretende-se discutir a aplicabilidade clínica da associação entre pré-habilitação multimodal e protocolo ERAS no contexto perioperatório da cirurgia colorretal.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis sobre os efeitos da pré-habilitação multimodal integrada ao protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) nos desfechos pós-operatórios de pacientes submetidos à cirurgia colorretal. O processo de identificação, triagem e seleção dos estudos foi conduzido de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).⁷

A busca bibliográfica foi realizada em duas bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed e Embase. As buscas foram conduzidas em [mês/ano], sem restrição de idioma, com limite temporal de publicação entre 2019 e 2026. No PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia de busca estruturada com operadores booleanos: ("prehabilitation" OR "multimodal prehabilitation") AND ("ERAS" OR "Enhanced Recovery After Surgery" OR "fast-track surgery") AND ("colorectal surgery" OR "colorectal cancer" OR "colectomy") AND ("postoperative outcomes" OR "postoperative complications" OR "length of stay" OR "functional recovery" OR "mortality"). No Embase, foi realizada busca com estratégia equivalente, adaptada ao vocabulário controlado da base (Emtree), com os mesmos descritores e operadores lógicos.

Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2019 e maio de 2026, com disponibilidade de texto completo de forma gratuita, nos seguintes delineamentos: ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, estudo observacional, revisão sistemática e meta-análise. Foram considerados elegíveis os estudos que abordaram especificamente a pré-habilitação multimodal em pacientes candidatos à cirurgia colorretal e que relataram ao menos um desfecho pós-operatório de interesse, incluindo complicações, tempo de internação, recuperação funcional ou mortalidade. Foram excluídos estudos duplicados identificados em mais de uma base de dados, estudos que abordaram exclusivamente pré-habilitação unimodal, bem como relatos de caso, séries de casos, cartas ao editor, editoriais e resumos de conferências sem relação direta com o protocolo ERAS ou com a cirurgia colorretal.

A triagem foi conduzida em três etapas sequenciais: avaliação por título, avaliação por resumo e leitura do texto completo. No PubMed, a busca identificou 10 registros; após exclusão por título (n = 2) e por resumo (n = 1), 7 artigos foram incluídos. No Embase, a busca identificou 52 registros; após exclusão por título (n = 39) e por resumo (n = 9), 4 artigos foram submetidos à leitura completa, dos quais 3 foram excluídos por duplicata — já identificados na busca do PubMed —, resultando na inclusão de 1 artigo exclusivo dessa base. Ao final do processo de seleção, foram incluídos 8 artigos no total. O fluxo de seleção está representado no diagrama PRISMA. Figura 1

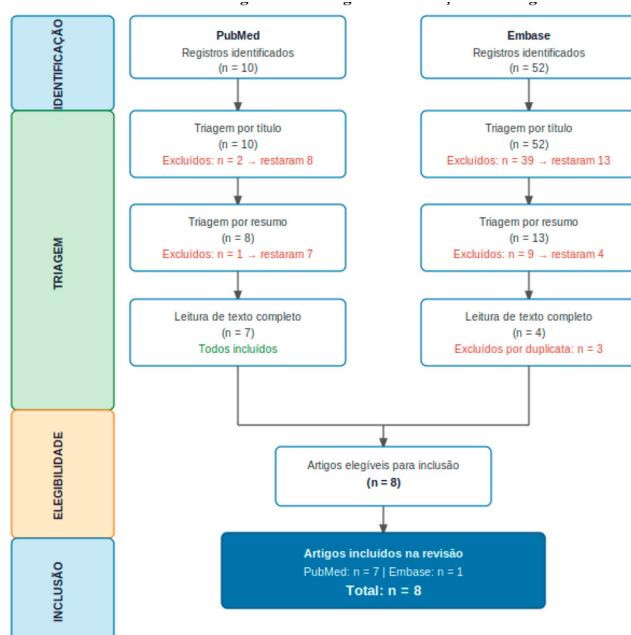


Tabela 1: Fluxograma da seleção dos artigos.
Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Os dados foram extraídos de forma padronizada, contemplando: autores, ano de publicação, país, delineamento do estudo, população, características da intervenção de preabilitação multimodal, componentes do protocolo ERAS adotados e desfechos avaliados. A síntese foi conduzida de forma narrativa, em razão da heterogeneidade entre os estudos incluídos quanto ao tipo de intervenção, população e desfechos mensurados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da capacidade funcional, avaliada pelo 6-Minute Walk Test (6MWT), demonstrou melhorias estatisticamente significativas no período pré-operatório. Dos 8 artigos incluídos nesta revisão, 6 apresentaram dados quantitativos elegíveis para a comparação do desempenho funcional entre os grupos analisados, os quais estão sintetizados na Tabela 1. Evidências globais mostram que a preabilitação multimodal aumenta a distância percorrida antes da cirurgia em média 24,91 metros em relação ao grupo controle.^{1, tabela 1} Em um estudo realizado na China, o grupo de intervenção apresentou melhor desempenho tanto na véspera da cirurgia (400,40 metros vs. 383,25 metros) quanto aos 30 dias pós-operatório (375,40 metros vs. 336,85 metros).^{8, tabela 1} Esses resultados também foram observados em metanálises recentes, que identificaram ganho médio de 50,83 metros oito semanas após a cirurgia, sugerindo recuperação funcional mais rápida.^{6, tabela 1} Em idosos, também houve melhora significativa de 18,38 metros no 6MWT, embora o impacto sobre outros desfechos clínicos tenha sido menos evidente nesse grupo.^{5, tabela 1} Além disso, alguns estudos relacionaram a melhora funcional ao aumento do condicionamento cardiorrespiratório e da reserva fisiológica no período perioperatório.^{2,4}

Tabela 1: Comparação do desempenho funcional entre os grupos submetidos à preabilitação multimodal e grupo controle.

Estudo (Ref.)	População avaliada	Momento da avaliação	Desfecho funcional (6MWT)	Grupo preabilitação	Grupo controle	Resultado estatístico
Molenaar et al. ¹	Pacientes submetidos à cirurgia abdominal	Pré-operatório	Diferença média da distância percorrida (m)	+24,91 m	—	p < 0,001
Carli et al. ²	Pacientes submetidos à cirurgia abdominal	4 semanas pós-operatórias	Distância percorrida (m)	336,40 m	286,10 m	p = 0,34
Gillis et al. ⁴	Pacientes em protocolo ERAS	6 semanas pós-operatórias	Distância percorrida (m)	554,00 m	537,00 m	p = 0,01
Srinivasan et al. ⁵	Idosos submetidos à cirurgia colorretal	Pós-operatório	Variação da distância percorrida (m)	+18,38 m	—	p = 0,04
Widamange et al. ⁶	Pacientes em preabilitação multimodal	8 semanas pós-operatórias	Ganho médio no 6MWT (m)	+50,83 m	—	p < 0,001
Tai et al. ⁸	Pacientes oncológicos colorretais	30 dias pós-operatórios	Distância percorrida (m)	375,40 m	336,85 m	p = 0,03

Fonte: Elaborada pelo autor (2026) com base nos artigos incluídos na revisão.

No que se refere às complicações pós-operatórias, os estudos apresentam resultados divergentes, demonstrando a complexidade da aplicação clínica da preabilitação multimodal. Algumas análises apontaram redução significativa no risco de morbidade pós-operatória global, com Odds Ratio de 0,606. Além disso, um ensaio clínico internacional mostrou diminuição das complicações graves de 29,7% para 17,1%, bem como redução das complicações médicas de 27,3% para 15,4%.^{1,6} Por outro lado, pesquisas realizadas em centros com protocolos de Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) já bem consolidados e maior utilização de cirurgias minimamente invasivas não identificaram diferenças estatisticamente significativas na gravidade das complicações avaliadas pelo Índice de Complicações Abrangentes (CCI).^{2,9} Nesses cenários, os benefícios adicionais da preabilitação sobre a morbidade foram considerados reduzidos, possivelmente devido à elevada qualidade do cuidado perioperatório já estabelecido.^{1,2} Embora a melhora da capacidade funcional tenha sido consistente entre os estudos, essa evolução nem sempre se traduziu em redução proporcional das complicações pós-operatórias, demonstrando que o ganho funcional isolado pode não ser suficiente para modificar todos os desfechos clínicos.^{2,6,9}

Em relação à eficiência hospitalar, alguns estudos observaram redução do tempo de internação (LOS), principalmente em programas supervisionados de base hospitalar.⁷ Nesses casos, foi relatada diminuição aproximada de 1,15 dias na permanência hospitalar.⁷ Entretanto, a maior parte das evidências, incluindo metanálises com pacientes idosos e estudos realizados na prática clínica habitual, não demonstrou redução significativa no tempo total de internação.^{2,4,5,9} Apesar disso, verificou-se que a preabilitação multimodal contribui para maior prontidão para alta hospitalar e melhor adesão aos componentes essenciais do protocolo ERAS, como deambulação precoce e ingestão alimentar adequada no pós-operatório.⁴ Os estudos também destacaram que maiores taxas de adesão aos programas estiveram associadas a melhores resultados funcionais e recuperação pós-operatória mais rápida.^{4,8}

A preabilitação multimodal tem como objetivo aumentar a reserva fisiológica do paciente para reduzir os impactos do estresse cirúrgico.³ Na literatura, um dos principais pontos discutidos é a efetividade dessa estratégia em locais onde os protocolos ERAS já estão bem estabelecidos. Alguns autores sugerem a existência de um “efeito teto”, no qual a elevada qualidade do cuidado perioperatório, incluindo analgesia multimodal e mobilização precoce, diminuiria os benefícios adicionais da preabilitação.^{2,9} Nesse contexto, a estratégia poderia apresentar maior impacto em pacientes de alto risco ou com baixa reserva funcional, enquanto os benefícios seriam mais discretos em centros altamente especializados.² Pacientes com sarcopenia, limitação funcional prévia e menor condicionamento físico parecem apresentar maior potencial de benefício clínico com a intervenção.^{1,5}

A associação entre exercício físico, suporte nutricional e acompanhamento psicológico é considerada fundamental para os resultados observados. A adequação nutricional possui papel importante no ganho de força e massa muscular, já que a deficiência proteica pode limitar os efeitos do exercício.⁴ Além disso, o treinamento muscular inspiratório auxilia no fortalecimento do diafragma e na redução de complicações respiratórias, atuando de forma complementar ao suporte nutricional.⁸ O acompanhamento psicológico também contribui para reduzir a ansiedade relacionada ao diagnóstico e ao procedimento cirúrgico, favorecendo maior adesão ao programa e melhor recuperação funcional, principalmente em idosos.^{4,7} A integração desses componentes demonstra que os benefícios da preabilitação dependem não apenas do treinamento físico isolado, mas também da otimização global das condições clínicas e emocionais do paciente no período pré-operatório.^{1,4}

Os estudos incluídos apresentaram diferenças importantes quanto à duração, intensidade e forma de supervisão dos programas de preabilitação, envolvendo combinações variáveis de exercício aeróbico, treinamento resistido, suporte nutricional e acompanhamento psicológico.^{1,4,8} Essa heterogeneidade metodológica pode influenciar diretamente os resultados observados entre os estudos.^{1,5}

Apesar dos resultados positivos, ainda existem limitações importantes para a aplicação universal da preabilitação multimodal.^{1,5} A grande variedade de protocolos utilizados dificulta a comparação entre os estudos e a padronização da estratégia. Além disso, períodos curtos de intervenção podem não ser suficientes para reverter quadros mais avançados de sarcopenia, que podem exigir programas mais prolongados.² Outro ponto discutido é o risco de viés em estudos sem cegamento, além da possibilidade de pacientes do grupo controle iniciarem exercícios por conta própria, o que pode interferir nos resultados.¹ A heterogeneidade metodológica observada entre os estudos, incluindo diferenças na intensidade dos exercícios, duração das intervenções e critérios de avaliação funcional, também limita a comparação direta entre os resultados disponíveis.^{1,3,5} Dessa forma, estudos futuros tendem a direcionar a preabilitação para modelos mais individualizados, associados ao uso de tecnologias de monitoramento remoto para melhorar a adesão e ampliar a aplicação da estratégia nos serviços de saúde.^{4,8} De maneira geral, os achados sugerem que a preabilitação multimodal apresenta maior impacto clínico em pacientes com menor reserva funcional basal e maior risco cirúrgico, especialmente quando associada a estratégias perioperatórias bem estruturadas.^{1,2,5}

CONCLUSÃO

A pré-habilitação multimodal associada ao protocolo ERAS mostrou-se uma estratégia promissora para otimizar a recuperação de pacientes submetidos à cirurgia colorretal eletiva, sobretudo por promover melhora da capacidade funcional no período perioperatório. Os achados analisados indicam que intervenções combinando exercício físico estruturado, suporte nutricional, acompanhamento psicológico e, em alguns casos, treinamento muscular inspiratório, podem

ampliar a reserva fisiológica do paciente e favorecer uma recuperação pós-operatória mais rápida.

Entretanto, os efeitos sobre complicações pós-operatórias, tempo de internação e mortalidade ainda não são uniformes entre os estudos. Em centros com protocolos ERAS já bem estabelecidos e elevada utilização de técnicas minimamente invasivas, o benefício adicional da pré-habilitação parece ser mais discreto, possivelmente pela qualidade do cuidado perioperatório previamente implantado. Por outro lado, pacientes com maior risco cirúrgico, baixa capacidade funcional, sarcopenia, idade avançada ou múltiplas comorbidades parecem constituir o grupo com maior potencial de benefício clínico.

As principais limitações observadas na literatura envolvem a heterogeneidade dos protocolos de pré-habilitação, as diferenças na duração e intensidade das intervenções, a variabilidade dos desfechos avaliados e a dificuldade de comparação direta entre os estudos. Dessa forma, embora os resultados sejam favoráveis à incorporação da pré-habilitação multimodal como complemento ao ERAS, ainda são necessários estudos prospectivos, multicêntricos e com protocolos mais padronizados para definir quais componentes são mais efetivos, qual a duração ideal da intervenção e quais perfis de pacientes devem ser priorizados.

REFERÊNCIAS

1. Molenaar CJL, van Rooijen SJ, Fokkenrood HJP, Roumen RMH, Janssen L, Slooter GD. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;5(5):CD013259.
2. Carli F, Bousquet-Dion G, Awasthi R, Elsherbini N, Liberman S, Boutros M, Stein B, Charlebois P, Ghitulescu G, Morin N, Jagoe T, Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Fiore JF Jr. Effect of multimodal prehabilitation vs postoperative rehabilitation on 30-day postoperative complications for frail patients undergoing resection of colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2020;155(3):233-42.
3. van Rooijen S, Carli F, Dalton S, Thomas G, Bojesen R, Le Guen M, Barizien N, Awasthi R, Minnella E, Beijer S, Martínez-Palli G, van Lieshout R, Gögenur I, Feo C, Johansen C, Scheede-Bergdahl C, Roumen R, Schep G, Slooter G. Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: the first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation. *BMC Cancer.* 2019;19(1):98.
4. Gillis C, Hasil L, Keane C, Brassard D, Kiernan F, Bellafronte NT, Culos-Reed SN, Gramlich L, Ljungqvist O, Fenton TR. A multimodal prehabilitation class for Enhanced Recovery After Surgery: a pragmatic randomised type 1 hybrid effectiveness-implementation trial. *Br J Anaesth.* 2026;136(4):1166-78.
5. Srinivasan A, Yi KM, Sharma D, Mantoo SK. Integrating multimodal prehabilitation into enhanced recovery after surgery programs (MPHERAS) for elderly patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Tech Coloproctol.* 2026;30(1):28.
6. Widanage N, Almonib A, Gunathilaka K. The effects of multimodal prehabilitation on postoperative outcomes in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2025;17(10):e95032.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
8. Tai R, Yang F, Wang J, Wan S, Xiang Q, Cheng Y, Fang F, Sun J. Evaluating the impact of a modified multi-modal prehabilitation program on perioperative outcomes in Chinese patients undergoing colorectal cancer surgery. *Front Surg.* 2026;13:1703293.
9. Gloor S, Misirlic M, Frei-Lanter C, Herzog P, Müller P, Schäfli-Thurnherr J, Lamdark T, Schregel D, Wyss R, Unger I, Gisi D, Greco N, Mungo G, Wirz M, Raptis DA, Tschuor C, Breitenstein S. Prehabilitation in patients undergoing colorectal surgery fails to confer reduction in overall morbidity: results of a single-center, blinded, randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407(3):897-907.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

LARA MARÇAL MACHADO

Rua T-55, Edifício Easy Life apto 601 Quality, Setor Bueno, Goiânia/GO, Brasil.

E-mail: marcal.lara@discente.ufg.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Lara Marçal Machado - <http://lattes.cnpq.br/2827478118730929> - <https://orcid.org/0009-0008-9673-9403>

Gabriel Fagundes Moreira - <http://lattes.cnpq.br/8151873904023838> - <https://orcid.org/0009-0006-1140-5929>

João Gabriel Peixoto Santana - <http://lattes.cnpq.br/6655507011510017> - <https://orcid.org/0009-0009-4093-491X>

Nathália Goulart Ferreira - <http://lattes.cnpq.br/8726601436274675> - <https://orcid.org/0009-0001-7089-0593>

Bruna Dell'Acqua Cassão Rezende - <http://lattes.cnpq.br/5777772559415610> - <https://orcid.org/0000-0003-1486-5745>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 21/10/2026.

SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA: DIAGNÓSTICO PRECOCE E IMPACTO PROGNÓSTICO

ACUTE CORONARY SYNDROME: EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSTIC IMPACT

GABRIEL FAGUNDES MOREIRA¹, PAULO VINÍCIUS DIAS¹, MATHEUS LÚCIO FERNANDES GOMES¹, IGOR DINIZ ALVES¹,
AIRTON SILVA DE SANTANA¹

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, Brazil.

RESUMO

A síndrome coronariana aguda representa uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular e exige diagnóstico precoce, estratificação de risco precisa e rápida definição terapêutica no ambiente de emergência. Este trabalho teve como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre estratégias de diagnóstico precoce e suas repercussões prognósticas em pacientes com suspeita ou confirmação de síndrome coronariana aguda. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada na base PubMed/MEDLINE, com seleção de cinco estudos publicados entre 2016 e 2026. Os achados demonstram que a troponina cardíaca de alta sensibilidade ampliou a capacidade de identificação do infarto do miocárdio e de diferentes categorias de lesão miocárdica, embora esse avanço diagnóstico ainda não tenha se traduzido, de forma consistente, em redução de desfechos clínicos. O HEART score apresentou desempenho superior ao TIMI e ao GRACE na identificação de pacientes de baixo risco, favorecendo altas hospitalares mais seguras. A angiografia coronariana por tomografia computadorizada mostrou utilidade operacional na redução de procedimentos invasivos desnecessários, porém sem impacto comprovado sobre mortalidade ou infarto não fatal. Conclui-se que o prognóstico na síndrome coronariana aguda depende não apenas da precisão diagnóstica, mas da integração entre biomarcadores, escores clínicos, métodos de imagem e protocolos terapêuticos direcionados às novas categorias de risco identificadas.

Palavras-chave: Biomarcadores, Diagnóstico precoce, Prognóstico, Síndrome coronariana aguda, Troponina cardíaca.

ABSTRACT

Acute coronary syndrome remains one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality and requires early diagnosis, accurate risk stratification, and rapid therapeutic decision-making in emergency settings. This study aimed to analyze the available evidence on early diagnostic strategies and their prognostic

implications in patients with suspected or confirmed acute coronary syndrome. This is an integrative literature review conducted in the PubMed/MEDLINE database, including five studies published between 2016 and 2026. The findings show that high-sensitivity cardiac troponin has expanded the ability to identify myocardial infarction and different categories of myocardial injury, although this diagnostic improvement has not consistently translated into better clinical outcomes. The HEART score showed superior performance compared with TIMI and GRACE in identifying low-risk patients, supporting safer hospital discharge strategies. Coronary computed tomography angiography demonstrated operational value by reducing unnecessary invasive procedures but without a proven impact on mortality or nonfatal myocardial infarction. It is concluded that prognosis in acute coronary syndrome depends not only on diagnostic accuracy, but also on the integration of biomarkers, clinical risk scores, imaging methods, and therapeutic protocols directed at the newly identified high-risk patient groups.

Keywords: Acute coronary syndrome, Biomarkers, Cardiac troponin, Early diagnosis, Prognosis.

INTRODUÇÃO

A síndrome coronariana aguda (SCA) representa uma das principais causas de morbimortalidade em âmbito global e constitui um desafio diário nas unidades de emergência. A avaliação de pacientes que se apresentam com dor torácica aguda exige agilidade e precisão, uma vez que o diagnóstico precoce e a imediata instituição de terapêuticas baseadas em evidências são determinantes para a preservação do músculo cardíaco e para a sobrevivência do paciente. Historicamente, o foco do atendimento inicial tem sido a exclusão rápida do infarto agudo do miocárdio (IAM) e a identificação de pacientes que necessitam de intervenção invasiva imediata, equilibrando a segurança da alta hospitalar com o uso racional dos recursos do sistema de saúde.

Nas últimas décadas, o paradigma diagnóstico da SCA sofreu profunda transformação com a introdução das troponinas cardíacas de alta sensibilidade (hs-cTn). A capacidade desses biomarcadores de detectar concentrações ínfimas de proteína miocárdica não apenas acelerou os algoritmos de exclusão (rule-out) e confirmação (rule-in) da isquemia, mas também impulsionou a reclassificação das lesões miocárdicas em conformidade com a Quarta Definição Universal do Infarto do Miocárdio. Em paralelo ao avanço laboratorial, a aplicação sistemática de escores clínicos de risco validados, como o History, ECG, Age, Risk factors, and Troponin (HEART), o Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) e o Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), tornou-se o pilar para a estruturação do raciocínio clínico. A combinação dessas ferramentas visa mitigar a subjetividade médica, otimizando a acurácia preditiva para eventos cardíacos adversos maiores (MACE) em curto prazo.^{1,2}

Além das abordagens laboratoriais e clínicas, o arsenal diagnóstico inicial foi expandido com a incorporação de exames de imagem não invasivos. A angiografia coronariana por tomografia computadorizada (CTCA) emergiu como uma estratégia complementar para pacientes de risco intermediário, propondo-se a atuar como um filtro anatômico capaz de confirmar ou descartar a presença de doença arterial coronariana obstrutiva, com o intuito de reduzir a incidência de cateterismos diagnósticos desnecessários.³ Adicionalmente, evidências recentes têm expandido o espectro prognóstico da avaliação inicial, demonstrando que mesmo concentrações basais detectáveis de hs-cTn, ainda que dentro dos limites de referência, possuem correlação direta com o desenvolvimento futuro de falência ventricular, sugerindo a viabilidade de uma predição de risco que extrapola a fase aguda do evento isquêmico.⁴

Contudo, a literatura contemporânea evidencia um paradoxo significativo entre a evolução da acurácia diagnóstica e a modificação real do prognóstico clínico (Lacuna do Conhecimento). Embora a

integração entre a hs-cTn e escores clínicos direcionados à emergência, como o HEART, tenha otimizado a segurança para a liberação de pacientes de muito baixo risco, o aumento da sensibilidade laboratorial gerou uma epidemia de diagnósticos de infarto do miocárdio tipo 2 e de lesões miocárdicas agudas e crônicas não ateroscleróticas.⁵ Esses subgrupos, que atualmente respondem por uma parcela substancial das elevações de troponina, apresentam taxas de mortalidade cardiovascular e não cardiovascular equivalentes ou superiores às do infarto tipo 1. No entanto, o hiper-reconhecimento dessas etiologias não foi acompanhado por uma adaptação correspondente nos protocolos de prevenção secundária e tratamento.⁵ Observa-se que esses pacientes recebem sistematicamente menos terapias cardioprotetoras e intervenções adequadas, resultando em desfechos estagnados.

Da mesma forma, o benefício da triagem anatômica precoce com a CTCA parece restringir-se a aspectos puramente operacionais do fluxo hospitalar, carecendo de comprovação substancial quanto à redução de desfechos duros (mortalidade ou infarto não fatal) nas populações de risco intermediário.³

Justifica-se, portanto, a necessidade crítica de compreender as limitações da aplicação atual das ferramentas de estratificação. O avanço tecnológico propiciou um nível de detalhamento diagnóstico e anatômico sem precedentes; todavia, a ausência de vias terapêuticas estruturadas para as novas categorias de risco identificadas pela hs-cTn e as incertezas sobre o impacto isolado de exames de imagem evidenciam uma fragmentação no cuidado assistencial. É imperativo analisar criticamente como o diagnóstico ultrapreciso está (ou não) sendo traduzido em modificação de risco, a fim de direcionar futuras estratégias terapêuticas que reduzam a morbimortalidade dessa complexa população.

OBJETIVOS

Analisar as evidências disponíveis na literatura sobre as estratégias de diagnóstico precoce e as suas consequências prognósticas em pacientes com suspeita ou confirmação de Síndrome Coronariana Aguda.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cuja busca foi realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, utilizando os descritores controlados MeSH e termos livres: ("Acute Coronary Syndrome" OR "STEMI" OR "NSTEMI" OR "unstable angina") AND ("early diagnosis" OR "troponin" OR "high-sensitivity troponin" OR "HEART score" OR "GRACE score" OR "cardiac biomarkers") AND ("prognosis" OR "mortality" OR "outcomes" OR "MACE"). Foram aplicados os filtros para estudos publicados entre 2016 e 2026. A estratégia resultou em 68 artigos, dos quais foram selecionados 5 estudos com maior relevância metodológica e adequação ao tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa selecionou cinco estudos publicados entre 2017 e 2023, com desenhos metodológicos distintos — incluindo ensaios clínicos randomizados, coortes prospectivas multicêntricas e revisão sistemática —, totalizando mais de 77.000 pacientes avaliados em contextos de emergência ou internação hospitalar por suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA). Os estudos foram conduzidos no Reino Unido^{3,4,5} Holanda^{1,2}, Canadá¹, Estados Unidos¹, Israel¹, Suíça¹ e Austrália¹, abrangendo diferentes estratégias de diagnóstico precoce: troponina cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTn), escores clínicos de risco, angiografia coronariana por tomografia computadorizada (CTCA) e classificação diagnóstica baseada na Definição Universal do Infarto do Miocárdio. As características dos estudos incluídos estão sintetizadas na Tabela 1.

Tabela1: Características dos estudos incluídos.

Estudo	Desenho	N	País	Desfecho principal	Seguimento
Poldervaart et al., 2017 ²	Coorte prospectiva multicêntrica	1.748	Holanda	MACE em 6 semanas	6 semanas
O'Rielly et al., 2023 ¹	Revisão sistemática	20.959	Multicêntrico	MACE em 30 dias	30 dias
Chapman et al., 2020 ⁵	ECR escalonado (High-STEACS)	48.282	Reino Unido	IAM ou morte CV em 1 ano	1 ano
Stelzle et al., 2018 ⁴	Coorte prospectiva	4.748	Reino Unido	Hospitalização por IC	~5 meses
Gray et al., 2021 ³ -CTCA)	ECR multicêntrico (RAPID)	1.748	Reino Unido	Morte ou IAM em 1 ano	1 ano

Tabela1: Características dos estudos incluídos.

Estratificação de risco clínico por escores validados

A comparação direta de escores clínicos de risco em pacientes com dor torácica no pronto-socorro foi abordada de forma complementar por Poldervaart et al.² e O'Rielly et al.¹, oferecendo perspectivas que se articulam em torno da superioridade do HEART score sobre os demais instrumentos disponíveis.

Poldervaart et al.² conduziram coorte prospectiva multicêntrica em 9 hospitais holandeses, com 1.748 pacientes atendidos por dor torácica, excluídos os casos de STEMI imediatamente reconhecido. O desfecho primário — MACE em 6 semanas, incluindo angina instável, NSTEMI, STEMI, estenose coronariana manejada conservadoramente, revascularização e morte cardiovascular — ocorreu em aproximadamente 19% da amostra (325–326 pacientes). O HEART score demonstrou superioridade discriminativa em relação ao TIMI e ao GRACE, com áreas sob a curva ROC (AUC) de 0,86 (IC95% 0,84–0,88), 0,80 (IC95% 0,78–0,83) e 0,73 (IC95% 0,70–0,76), respectivamente, sendo todas as diferenças pareadas estatisticamente significativas ($p < 0,001$)². Sob o critério de sensibilidade mínima de 95%, o HEART score com ponto de corte ≤ 3 classificou 40,5% dos pacientes como baixo risco, com MACE residual de 2,0% e valor preditivo negativo (VPN) de 98% (IC95% 97–99%)². O escore TIMI identificou 25,1% dos pacientes como baixo risco, e o GRACE apenas 19,1%, com MACE residuais de 3,2% e 3,6%, respectivamente². No cenário mais conservador, com sensibilidade mínima de 98%, o HEART score com ponto de corte ≤ 2 classificou 21,8% dos pacientes como baixo risco, com MACE residual de apenas 0,8%, nenhuma morte e VPN de 99% (IC95% 98–100%)². O escore TIMI não foi capaz de identificar grupo de baixo risco com esse patamar de segurança, e o GRACE classificou apenas 13,2% dos pacientes, com MACE residual de 2,2%².

Esses achados encontram suporte e complementação na revisão sistemática de O'Rielly et al.¹, que avaliou o desempenho prognóstico de escores clínicos especificamente em pacientes que já haviam tido o infarto do miocárdio excluído por hs-cTn, totalizando 20.959 pacientes em seis estudos elegíveis. Nessa população pós-exclusão de IM, o HEART score com ponto de corte ≤ 3 , combinado com hs-cTnT, foi o escore que classificou a maior proporção de pacientes como baixo risco — até 62,5% em um dos estudos —, com sensibilidade para MACE em 30 dias variando de 93,8% a 100% e VPN entre 99,7% e 100%¹. O escore TIMI ≤ 1 classificou proporções semelhantes de pacientes como baixo risco em alguns estudos, porém com sensibilidade altamente variável entre as coortes (66,7% a 98,9%), limitando

sua confiabilidade como ferramenta de triagem universal¹. O escore GRACE com ponto de corte <73 demonstrou desempenho insatisfatório nessa população, atingindo sensibilidade de apenas 75,4%¹ — resultado que reflete a inadequação de um instrumento originalmente desenvolvido para populações com SCA estabelecida quando aplicado a pacientes já submetidos a algoritmos de hs-cTn. A hierarquia de desempenho identificada — HEART superior ao TIMI e ao GRACE — foi consistente entre os dois estudos, independentemente das populações e dos métodos comparativos utilizados.^{1,2}

Um achado de relevância clínica particular diz respeito ao valor incremental limitado dos escores após a exclusão de IAM por hs-cTn.¹ A taxa de MACE em 30 dias nessa população já é intrinsecamente baixa — inferior a 1% na maioria dos estudos —, reduzindo a margem de ganho de qualquer escore adicional. Essa observação sugere que pacientes com hs-cTn negativa por algoritmo validado podem ser candidatos à alta segura sem necessidade de testes não invasivos de rotina, independentemente das características clínicas individuais.¹

Impacto da troponina de alta sensibilidade no diagnóstico e no prognóstico

Chapman et al.⁵ demonstraram, em ensaio clínico randomizado escalonado multicêntrico com 48.282 pacientes consecutivos com suspeita de SCA em 10 hospitais da Escócia, que a implementação da hs-cTnI aumentou significativamente o reconhecimento de diferentes categorias de lesão miocárdica em comparação com a troponina convencional. Os incrementos foram de 11% para o diagnóstico de infarto do miocárdio tipo 1 (510/4.471), 22% para o IM tipo 2 (205/916), 36% para a lesão miocárdica aguda (443/1.233) e 43% para a lesão miocárdica crônica (389/898)⁵. Esse padrão evidencia que o ganho diagnóstico da hs-cTn é desproporcionalmente maior para as categorias não ateroscleróticas de lesão miocárdica, com implicações diretas na estratificação prognóstica de uma parcela de pacientes habitualmente subdiagnosticada.

A classificação diagnóstica pela Quarta Definição Universal do Infarto do Miocárdio revelou que todas as categorias de lesão miocárdica identificadas conferem risco cardiovascular significativamente elevado em 1 ano, independentemente da patogênese.⁵ O risco de infarto do miocárdio ou morte cardiovascular foi mais alto nos pacientes com IAM tipo 1 (csHR 5,64; IC95% 5,12–6,22), mas permaneceu expressivo nas demais categorias: IAM tipo 2 (csHR 3,50; IC95% 2,94–4,15), lesão miocárdica aguda (csHR 4,38; IC95% 3,80–5,05) e lesão miocárdica crônica (csHR 3,88; IC95% 3,31–4,55), todas em comparação com pacientes sem lesão miocárdica⁵. O risco de morte não cardiovascular foi mais elevado nos pacientes com lesão miocárdica aguda (csHR 2,65; IC95% 2,33–3,01), categoria em que mais de um terço dos óbitos ocorreu nos primeiros 30 dias por pneumonia, exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica ou sepse — causas extracardíacas cujo manejo exige abordagem multidisciplinar. Apesar da capacidade diagnóstica e prognóstica demonstrada, a implementação da hs-cTn não se traduziu em melhora consistente dos desfechos clínicos.⁵ Não houve redução do desfecho primário em nenhuma das categorias diagnósticas após a introdução da hs-cTnI, incluindo o IAM tipo 1, no qual modestos aumentos de antiagregação (43% vs. 61%) e revascularização coronariana (35% vs. 44%) foram observados, sem impacto no evento composto (csHR 1,00; IC95% 0,82–1,21).⁵ Para os pacientes com IAM tipo 2 e lesão miocárdica, não houve qualquer modificação em investigação, tratamento ou desfechos após a implementação⁵, expondo uma lacuna crítica: o avanço diagnóstico propiciado pela hs-cTn não foi acompanhado de protocolos terapêuticos adequados para essas populações. Pacientes com IAM tipo 2 receberam angiografia coronariana em apenas 10% dos casos e intervenção percutânea em apenas 2%, frente a 59% e 41%, respectivamente, nos pacientes com IM tipo 1⁵, a despeito de apresentarem risco cardiovascular em 1 ano superior a 3 vezes o dos pacientes sem lesão miocárdica.

Valor prognóstico da hs-cTnI além do diagnóstico de infarto

Stelzle et al.⁴ ampliaram o escopo prognóstico da hs-cTnI ao demonstrar, em coorte prospectiva de 4.748 pacientes consecutivos com suspeita de SCA, que a concentração de hs-cTnI prediz de forma independente o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca — inclusive nos pacientes com troponina dentro do intervalo de referência normal. A relação entre a concentração de hs-cTnI e o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca foi não linear: cada duplicação da concentração de hs-cTnI abaixo do limite superior de referência (URL) associou-se a aumento de 2,80 vezes no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 2,80; IC95% 1,81–4,31), enquanto, acima do URL, concentrações mais elevadas não conferiram risco adicional significativo (HR 1,03; IC95% 0,96–1,12).⁴ As taxas de incidência de hospitalização por insuficiência cardíaca variaram de zero nos dois quartis inferiores de troponina a 118 por 1.000 anos-pessoa no grupo com troponina acima do URL, com HRs ajustados progressivos de 3,0 (Grupo 3), 11,7 (Grupo 4) e 28,9 (Grupo 5) em relação ao grupo de referência.⁴

A capacidade discriminatória da hs-cTnI para predição de insuficiência cardíaca foi comparável à de um modelo clínico completo (C-statistic 0,80 para ambos), e sua combinação com variáveis clínicas elevou a discriminação para 0,86 (IC95% 0,82–0,89; $p < 0,001$)⁴, nível que indica utilidade para predição individual de eventos. Pacientes nos dois quartis mais baixos de troponina não apresentaram nenhum evento de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardíaca durante o seguimento, reforçando o valor preditivo negativo da hs-cTn e a segurança de estratégias de alta precoce para esse subgrupo.⁴ Esses dados convergem com os achados de O’Rielly et al.¹ e Poldervaart et al.² quanto ao excelente desempenho da hs-cTn negativa para identificação de pacientes de muito baixo risco.

Papel da angiografia coronariana por tomografia computadorizada precoce

Gray et al.³ avaliaram, no ensaio RAPID-CTCA, se a incorporação precoce da CTCA ao cuidado padrão poderia melhorar desfechos clínicos em 1.748 pacientes com suspeita de SCA e pelo menos um marcador de risco intermediário — troponina elevada (57%), ECG anormal (61%) ou doença coronariana prévia (34%) —, com escore GRACE médio de 115. O desfecho primário de morte por qualquer causa ou infarto do miocárdio não fatal tipo 1 ou 4b em 1 ano ocorreu em 5,8% dos pacientes no grupo CTCA e em 6,1% no grupo controle (HR ajustado 0,91; IC95% 0,62–1,35; $p = 0,65$)³, resultado que indica ausência de benefício clínico significativo da estratégia sobre desfechos duros. Todos os desfechos secundários de mortalidade e eventos cardiovasculares foram igualmente neutros, sem heterogeneidade significativa nas análises de subgrupos por idade, sexo, escore GRACE, história de doença coronariana ou troponina.³

O benefício da CTCA concentrou-se no processo assistencial: houve redução significativa da taxa de angiografia coronariana invasiva (54,0% vs. 60,8%; HR ajustado 0,81; IC95% 0,72–0,92; $p = 0,001$) e de testes não invasivos subsequentes para doença coronariana ou isquemia (19,4% vs. 26,2%; HR ajustado 0,66; IC95% 0,54–0,81; $p < 0,001$).³ Não houve diferença em revascularização (34,2% vs. 33,1%; $p = 0,76$) nem em tratamento medicamentoso para SCA (67,8% vs. 66,6%; $p = 0,63$).³ Os achados anatômicos da CTCA oferecem perspectiva interpretativa relevante: 23% dos pacientes apresentaram coronárias normais, 29% doença não obstrutiva e 47% doença obstrutiva³ — evidenciando que mais da metade dos pacientes de risco intermediário, mesmo com biomarcadores ou ECG alterados, não apresentava obstrução coronariana significativa, o que sustenta o papel da CTCA como instrumento de triagem anatômica para evitar angiografias invasivas desnecessárias em subgrupos selecionados. A CTCA foi associada, contudo, a discreto aumento do tempo de internação (2,2 vs. 2,0 dias; $p = 0,009$)³, diferindo de estudos em populações de baixo risco, nos quais o exame habitualmente reduz a permanência hospitalar.

Integração dos achados e implicações clínicas

A análise integrativa dos cinco estudos permite delinear um panorama coerente sobre diagnóstico precoce e impacto prognóstico na SCA. A hs-cTn constitui o pilar central da estratégia diagnóstica contemporânea^{4,5}, com capacidade superior às gerações anteriores de troponina para identificar lesão miocárdica em suas diferentes formas⁵. Contudo, o ganho diagnóstico não se traduziu automaticamente em melhora de desfechos⁵, evidenciando que o valor clínico da hs-cTn reside primariamente na estratificação de risco — tanto para identificar pacientes que necessitam de intervenção imediata quanto para caracterizar com segurança aqueles de muito baixo risco elegíveis para alta precoce.^{1,4}

Nesse contexto, a aplicação de escores clínicos validados representa etapa complementar indispensável. O HEART score demonstrou superioridade consistente em relação ao TIMI e ao GRACE tanto na discriminação de eventos (AUC 0,86 vs. 0,80 vs. 0,73)² quanto na identificação eficiente de pacientes de baixo risco após exclusão de IM por hs-cTn (até 62,5% de classificados como baixo risco, com VPN de 99,7% a 100%).¹ Essa superioridade pode ser atribuída ao alinhamento do HEART score com o cenário clínico específico do pronto-socorro — desenvolvido para pacientes com dor torácica indiferenciada —, ao contrário do GRACE e do TIMI, cuja vocação é mais forte na estratificação prognóstica de pacientes com SCA já confirmada.² A integração entre hs-cTn e escores clínicos estruturados como o HEART representa, portanto, a abordagem mais racional para a estratificação de risco na SCA, combinando a precisão analítica do biomarcador com o contexto clínico multivariável do escore.^{1,2}

O impacto prognóstico das diferentes categorias de lesão miocárdica identificadas pela hs-cTn representa a lacuna clínica mais relevante evidenciada por esta revisão. O IAM tipo 2 e a lesão miocárdica aguda e crônica — que respondem por quase metade de todas as elevações de troponina⁵ — apresentam risco cardiovascular em 1 ano comparável ao do IAM tipo 1, porém recebem sistematicamente menos investigação e tratamento cardioprotetor.^{4,5} Essa disparidade é agravada pela ausência de protocolos terapêuticos específicos para essas categorias e pela predominância de mortes não cardiovasculares — particularmente infecções e descompensações pulmonares — nos pacientes com lesão miocárdica aguda⁵, o que exige abordagem clínica integrada que extrapola o manejo convencional da SCA.

O achado de Stelzle et al.⁴ de que a hs-cTnI prediz insuficiência cardíaca mesmo dentro do intervalo de referência normal expande ainda mais a dimensão prognóstica do biomarcador, sugerindo que pacientes com troponina detectável — particularmente aqueles nos quartis superiores do intervalo de referência — podem se beneficiar de investigação estrutural cardíaca complementar, como ecocardiografia e dosagem de NT-proBNP, estratégias atualmente não rotineiras nesse grupo.⁴

A CTCA precoce, por sua vez, deve ser interpretada dentro de suas reais dimensões clínicas: trata-se de instrumento com valor predominantemente operacional, capaz de reduzir procedimentos invasivos desnecessários e aumentar a certeza diagnóstica, mas sem benefício prognóstico demonstrado em pacientes de risco intermediário³. Seu uso seletivo — em cenários de incerteza diagnóstica, em hospitais com acesso limitado à angiografia invasiva ou em pacientes com troponina elevada sem evidência clara de obstrução coronariana — parece ser a abordagem mais racional com base nas evidências disponíveis³. A comparação com estudos em dor torácica estável, nos quais a CTCA demonstrou redução de eventos em longo prazo por intensificação de terapia preventiva, reforça que o impacto do exame é fortemente dependente do perfil de risco pré-teste, da prevalência de doença obstrutiva e da qualidade do cuidado padrão disponível.³

Por fim, os achados desta revisão apontam para a necessidade urgente de ensaios clínicos randomizados que avaliem estratégias de prevenção secundária específicas para IAM tipo 2 e lesão miocárdica^{4,5}, bem como estudos que definam o papel de biomarcadores adicionais e de métodos de

imagem na estratificação prognóstica de pacientes com hs-cTn elevada sem critérios para IAM tipo 1.⁴ A integração de escores clínicos validados, biomarcadores de alta sensibilidade e, quando indicado, métodos de imagem coronariana em algoritmos diagnósticos estruturados representa o caminho mais promissor para a melhoria dos desfechos na SCA.^{1,2,3,4,5}

CONCLUSÃO

Com base nesse estudo, verifica-se que a otimização da estratificação de risco para pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda no ambiente de emergência depende da integração sinérgica entre biomarcadores de alta sensibilidade e escores clínicos validados. Os dados analisados confirmam a superioridade do HEART score em relação aos instrumentos tradicionais, como o TIMI e o GRACE, apresentando uma capacidade discriminativa significativamente maior para prever eventos cardíacos adversos maiores em curto prazo. Enquanto o HEART score foi capaz de identificar com segurança cerca de 40% da amostra como sendo de baixo risco — apresentando sensibilidade superior a 95%, valor preditivo negativo de até 99% e taxas de eventos residuais mínimas —, os escores clássicos mostraram-se menos eficientes ou muito conservadores, limitando sua utilidade na triagem inicial. Essa eficácia superior decorre do alinhamento do HEART score com a realidade da dor torácica indiferenciada, permitindo a identificação precoce de candidatos à alta hospitalar segura e reduzindo a dependência de testes não invasivos de rotina após a exclusão de infarto por algoritmos de troponina de alta sensibilidade.

Em paralelo, a implementação das troponinas de alta sensibilidade revelou um cenário de avanço diagnóstico acompanhado por desafios terapêuticos persistentes. Observou-se um aumento expressivo no reconhecimento de infartos do miocárdio do tipo 2 e de lesões miocárdicas agudas e crônicas, categorias que agora representam quase metade das elevações de troponina na prática clínica. Contudo, os achados destacam uma lacuna crítica: esse aumento no diagnóstico não foi acompanhado por uma melhora nos desfechos clínicos em um ano, evidenciando a ausência de protocolos de tratamento específicos para causas não ateroscleróticas.

Pacientes com lesão miocárdica apresentam riscos cardiovasculares comparáveis aos do infarto tipo 1, mas recebem sistematicamente menos intervenções protetoras, o que indica que a detecção eficaz é apenas o primeiro passo para a redução da morbimortalidade. Adicionalmente, a capacidade da troponina em prever o risco de insuficiência cardíaca mesmo em níveis considerados normais expande seu valor prognóstico para além do diagnóstico agudo, sugerindo que concentrações detectáveis podem indicar a necessidade de monitoramento preventivo estruturado. Quanto ao papel da angiografia coronariana por tomografia computadorizada, conclui-se que sua utilidade é essencialmente operacional, sendo eficaz para evitar procedimentos invasivos desnecessários em pacientes de risco intermediário, embora sem impacto direto na mortalidade. Portanto, a evolução do cuidado na síndrome coronariana aguda exige não apenas a precisão analítica e clínica na triagem, mas o desenvolvimento urgente de ensaios clínicos que definam estratégias de prevenção secundária eficazes para as novas populações de alto risco identificadas pela alta sensibilidade.

REFERÊNCIAS

1. O'Reilly CM, Harrison TG, Andruchow JE, Ronsley PE, Sajobi T, Robertson HL, Lorenzetti D, McRae AD. Risk scores for clinical risk stratification of emergency department patients with chest pain but no acute myocardial infarction: a systematic review. *Can J Cardiol.* 2023;39(3):304-310. doi: 10.1016/j.cjca.2022.12.028.
2. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in

chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2017;227:656-661. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.080.

3. Gray AJ, Roobottom C, Smith JE, Goodacre S, Oatey K, O'Brien R, et al. Early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;374. doi: 10.1136/bmj.n2106.

4. Stelzle D, Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Chapman AR, Denvir MA, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and risk of heart failure in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4(1):36-42. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx022.

5. Chapman AR, Adamson PD, Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Berry C, Findlay I, Cruikshank A, Reid A, Gray A, Collinson PO, Apple F, McAllister DA, Maguire D, Fox KAA, Vallejos CA, Keerie C, Weir CJ, Newby DE, Mills NL. High-sensitivity cardiac troponin and the universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2020;141(3):161-171. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042960.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

GABRIEL FAGUNDES MOREIRA

5ª Avenida, s/n, esq. com a Rua 235, no Setor Leste Universitário, Goiânia/GO, Brasil.

E-mail: gabriel_fagundes@discente.ufg.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Gabriel Fagundes Moreira - <http://lattes.cnpq.br/8151873904023838> - <https://orcid.org/0009-0006-1140-5929>

Paulo Vinícius Dias - <http://lattes.cnpq.br/9861707511720132> - <https://orcid.org/0009-0006-5887-0115>

Matheus Lúcio Fernandes Gomes - <http://lattes.cnpq.br/7888430199844601> - <https://orcid.org/0009-0001-3083-2188>

Igor Diniz Alves - <http://lattes.cnpq.br/0009-0001-3083-2188> - <https://orcid.org/0009-0002-0752-7414>

Airton Silva de Santana - <http://lattes.cnpq.br/5673605880251211> - <https://orcid.org/0009-0002-9052-2402>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 16/10/2026.

USO DO VERDE DE INDOCIANINA NA PREVENÇÃO DE FÍSTULA ANASTOMÓTICA EM CIRURGIAS COLORRETAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

USE OF INDOCYANINE GREEN IN THE PREVENTION OF ANASTOMOTIC LEAK IN COLORECTAL SURGERIES: A SYSTEMATIC REVIEW

FANIELI PEREIRA BORGES¹, RAYSSA ANDRADE GALDINO DA SILVA¹, ALINE GUIMARÃES SANT'ANA¹

1. Graduanda em Medicina na Faculdade Zarns de Itumbiara/GO, Brasil

RESUMO

A fístula anastomótica é uma complicação grave em cirurgias colorretais, com incidência de até 19% e mortalidade significativa. O verde de indocianina (ICG) permite avaliação intraoperatória da perfusão intestinal por fluorescência, mas sua eficácia na redução de fístulas permanece controversa. Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar se o uso do ICG reduz a taxa de fístula anastomótica em cirurgias colorretais em comparação à inspeção visual convencional. A busca foi realizada na base PubMed utilizando descritores MeSH, resultando em 198 artigos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 7 ensaios clínicos randomizados foram analisados. Dois estudos demonstraram redução significativa da fístula com o uso do ICG (Alekseev et al., 2020: 16,3% vs 9,1%, $p=0,04$; Watanabe et al., 2023: 11,8% vs 7,6%, $p=0,041$), enquanto cinco estudos não mostraram diferença estatisticamente significativa, embora com tendência numérica favorável. Análises de subgrupo sugerem benefício do ICG em anastomoses baixas (reto). Nenhum evento adverso grave foi relatado. Conclui-se que o ICG é seguro, mas sua eficácia clínica permanece incerta. Não se recomenda seu uso rotineiro para todas as cirurgias colorretais, embora possa ser promissor em cenários de alto risco, como cirurgias de reto baixo.

Palavras-chave: Cirurgia colorretal, Fístula anastomótica, Fluorescência, Verde de indocianina, Manejo da doença.

ABSTRACT

Anastomotic leak is a serious complication in colorectal surgery, with an incidence of up to 19% and significant mortality. Indocyanine green (ICG) allows intraoperative assessment of bowel perfusion through fluorescence imaging, but its effectiveness in reducing leaks remains controversial. This systematic review aimed to evaluate whether ICG use reduces anastomotic leak rates in colorectal surgery compared to conventional visual inspection. The search was performed in PubMed using MeSH terms, identifying 198 articles. After applying inclusion and exclusion criteria, 7 randomized controlled trials were analyzed. Two studies demonstrated significant leak reduction with ICG (Alekseev et al., 2020: 16.3% vs 9.1%, $p=0.04$; Watanabe et al., 2023: 11.8% vs 7.6%, $p=0.041$), while five studies showed no statistically significant difference, although with a numerical trend favoring ICG. Subgroup analyses suggest ICG benefit in low anastomoses (rectal). No serious adverse events

were reported. ICG is safe, but its clinical efficacy remains uncertain. Routine use for all colorectal surgeries is not recommended, although it may be promising in high-risk scenarios, such as low rectal surgery.

Keywords: Anastomotic leak, Colorectal surgery, Disease Management, Fluorescence, Indocyanine green.

INTRODUÇÃO

A fístula anastomótica (FA) é uma das complicações mais temidas após cirurgias colorretais com anastomose primária. Sua incidência varia de 1% a 19%, dependendo do nível da anastomose e das condições clínicas do paciente, e está associada a taxas de mortalidade que podem chegar a 35%¹. Além do impacto clínico, a FA aumenta significativamente o tempo de internação hospitalar, os custos assistenciais e a necessidade de reintervenções cirúrgicas, configurando-se como um problema de saúde pública.

Atualmente, a decisão sobre o local ideal para realização da anastomose baseia-se principalmente na inspeção visual subjetiva do cirurgião, que avalia parâmetros como coloração da serosa, sangramento nas bordas e pulsação das arcadas vasculares. No entanto, este método apresenta baixa sensibilidade e especificidade para detectar perfusão tecidual inadequada², sendo amplamente reconhecido como impreciso e dependente da experiência do profissional.

O verde de indocianina (ICG) surge como uma alternativa promissora para superar essas limitações. Trata-se de um corante fluorescente tricarbocianina, administrado por via intravenosa, que se liga rapidamente às proteínas plasmáticas. Quando iluminado por luz de comprimento de onda próximo ao infravermelho, emite fluorescência detectável por câmeras específicas, permitindo ao cirurgião avaliar em tempo real a perfusão da borda intestinal antes de realizar a anastomose³. Estudos demonstram que o ICG identifica perfusão inadequada e modifica o local da anastomose em cerca de 10% dos casos⁴, potencialmente prevenindo a ocorrência de fístula.

As evidências iniciais sobre a eficácia do ICG foram promissoras. Meta-análises publicadas entre 2023 e 2024 demonstraram redução significativa da FA com o uso da angiografia por fluorescência, com odds ratios variando de 0,46 a 0,586 em cirurgias colorretais e de reto^{5,6}. No entanto, ensaios clínicos randomizados (RCTs) mais recentes apresentaram resultados contraditórios, com alguns estudos mostrando benefício significativo^{7,8} e outros não encontrando diferenças estatisticamente relevantes^{9,10}. Essa heterogeneidade de resultados mantém o debate sobre o real papel do ICG na prática cirúrgica.

Diante desse cenário de incerteza e da publicação recente de novos RCTs, justifica-se a realização de uma revisão sistemática atualizada. O presente estudo tem como objetivo avaliar se o uso intraoperatório do verde de indocianina para avaliação da perfusão intestinal reduz a taxa de fístula anastomótica em pacientes submetidos a cirurgias colorretais, em comparação ao método convencional baseado na inspeção visual subjetiva.

OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo geral avaliar se o uso intraoperatório do verde de indocianina (ICG) para avaliação da perfusão intestinal reduz a taxa de fístula anastomótica em pacientes submetidos a cirurgias colorretais, em comparação ao método convencional baseado na inspeção visual subjetiva.

Como objetivos específicos, o estudo busca: comparar a incidência de fístula anastomótica entre os grupos ICG e controle; analisar o impacto do ICG sobre as taxas de reintervenção cirúrgica e tempo de internação hospitalar; e descrever os efeitos adversos relacionados ao uso do verde de indocianina relatados na literatura.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura seguindo os diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios:

- (1) estudos originais do tipo ensaio clínico randomizado, ensaio clínico não randomizado ou estudo de coorte (prospectivo ou retrospectivo);
- (2) pacientes adultos submetidos a cirurgias colorretais com anastomose primária;
- (3) intervenção com uso intraoperatório do verde de indocianina (ICG) para avaliação da perfusão intestinal;
- (4) comparação com método convencional baseado na inspeção visual subjetiva;
- (5) desfecho primário relatando taxa de fístula anastomótica;
- (6) artigos publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol;
- (7) período de publicação entre janeiro de 2015 e abril de 2026.

Foram excluídos:

- (1) estudos de revisão (sistemática, integrativa ou narrativa), meta-análises, editoriais, cartas ao editor, relatos de caso e séries de caso;
- (2) estudos em animais ou cadáveres;
- (3) estudos que não apresentaram grupo controle;
- (4) estudos sem acesso ao texto completo;
- (5) artigos duplicados.

A busca foi realizada no mês de maio de 2026 na base de dados PubMed/MEDLINE. Foram utilizados descritores em inglês baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) e operadores booleanos, conforme a seguinte estratégia de busca no PubMed: ("Indocyanine Green" [Mesh] OR "ICG" OR "indocyanine green") AND ("Colorectal Surgery" [Mesh] OR "colorectal resection" OR "colorectal anastomosis") AND ("Anastomotic Leak" [Mesh] OR "anastomotic leakage" OR "anastomotic leak").

Foram aplicados os seguintes filtros: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos observacionais, coortes, publicações nos últimos 10 anos, idiomas inglês/português/espanhol.

Dois revisores realizaram de forma independente a triagem dos títulos e resumos. As divergências foram resolvidas por consenso ou com auxílio de um terceiro revisor. Os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram recuperados e avaliados segundo os critérios de inclusão.

Os dados foram extraídos para um formulário padronizado contendo:

- (1) identificação do estudo (autor, ano, país);
- (2) tipo de desenho do estudo;
- (3) tamanho da amostra (grupo ICG e grupo controle);
- (4) características da população (idade, sexo, tipo de cirurgia);
- (5) taxa de fístula anastomótica em cada grupo;
- (6) desfechos secundários (reintervenção, tempo de internação, efeitos adversos).

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de acordo com o desenho de cada estudo: para ensaios clínicos randomizados, utilizou-se a ferramenta RoB 2 (Risk of Bias 2) da Cochrane; para estudos de coorte, utilizou-se a escala Newcastle-Ottawa. Dois revisores realizaram a avaliação de forma independente.

Os resultados foram sintetizados de forma descritiva (narrativa) e apresentados em tabelas. Não foi realizada meta-análise devido à heterogeneidade metodológica entre os estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial na base PubMed identificou 198 artigos utilizando os descritores definidos. Após aplicação do filtro de publicações dos últimos 10 anos (2015-2025), foram recuperados 192 artigos. Desses, 12 ensaios clínicos controlados e 8 estudos observacionais foram selecionados para leitura dos resumos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 7 ensaios clínicos randomizados (RCTs) foram incluídos nesta revisão sistemática. O fluxograma do processo de seleção está apresentado na Figura 1 (PRISMA).

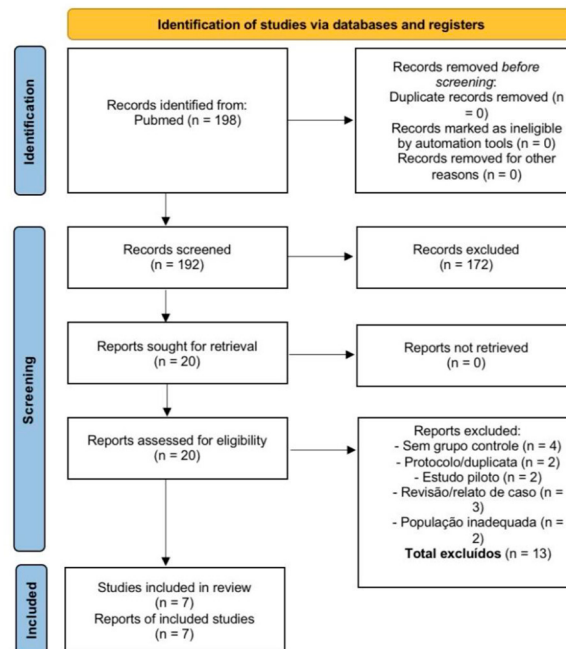


Figura 1: Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos.
Fonte: elaborado pelos autores com base no modelo PRISMA 2020.¹¹

A Tabela 1 apresenta as características e os principais achados dos 7 RCTs incluídos. Os estudos foram publicados entre 2020 e 2025, com tamanhos amostrais variando de 240 a 931 pacientes. Todos os estudos compararam o uso intraoperatório do verde de indocianina (ICG) para avaliação da perfusão intestinal versus o método convencional baseado na inspeção visual subjetiva. O desfecho primário em todos os estudos foi a taxa de fístula anastomótica. Seis estudos foram multicêntricos e um foi de centro único.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos.

	Autor (ano)	Tipo	N (ICG)	N (controle)	Fístula ICG (%)	Fístula controle (%)	p valor	Significativo
1	Faber, 2024	RCT	463	468	6,9%	9,0%	0,04	Não
2	Rinne, 2025	RCT	567	569	5,8%	7,9%	0,16	Não
3	Watanabe, 2023	RCT	422	417	7,6%	11,8%	0,041	Sim
4	Jayne, 2025	RCT	343	355	10,5%	15,2%	0,087	Não
5	Alekseev, 2020	RCT	187	190	9,1%	16,3%	0,04	Sim
6	De Nardi, 2020	RCT	118	122	5,1%	9,0%	n.s.	Não
7	Jafari, 2021	RCT	178	169	9,0%	9,6%	0,37	Não

Legenda: RCT = ensaio clínico randomizado; ICG = intraoperatório do verde de indocianina.

Fonte: elaborado pelos autores.

Dos 7 RCTs incluídos, dois estudos (28,6%) demonstraram redução estatisticamente significativa da taxa de fístula anastomótica com o uso do ICG. O estudo de Alekseev et al.⁷ reportou redução de 16,3% para 9,1% ($p=0,04$), enquanto o estudo de Watanabe et al.⁸ mostrou redução de 11,8% para 7,6% ($p=0,041$). Os demais cinco estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos ICG e controle, embora a maioria tenha demonstrado tendência numérica favorável ao ICG.^{2,9,10,12,13}

Dois estudos realizaram análises de subgrupos que sugerem benefício do ICG em populações específicas. Alekseev et al.⁷ observaram que o ICG reduziu significativamente a fístula em anastomoses colorretais baixas (4-8 cm da borda anal): 14,4% no grupo ICG versus 25,7% no grupo controle ($p=0,04$), enquanto não houve benefício para anastomoses altas ($p=0,37$). Rinne et al.¹² demonstraram tendência de benefício em cirurgias do lado esquerdo (OR 0,55; IC95% 0,29-1,05), embora sem significância estatística.

Watanabe et al.⁸ reportaram que a taxa de reoperação foi significativamente menor no grupo ICG (0,5% vs 2,4%; $p=0,021$). De Nardi et al.² observaram que a angiografia com ICG levou à mudança da estratégia cirúrgica (ressecção intestinal prolongada) em 11% dos pacientes, devido à identificação de perfusão inadequada. Nenhum dos estudos relatou eventos adversos graves relacionados ao uso do ICG.^{2,7-10,12,13}

Esta revisão sistemática sintetizou as evidências disponíveis sobre o uso do verde de indocianina (ICG) na prevenção de fístula anastomótica em cirurgias colorretais, a partir de 7 ensaios clínicos randomizados, totalizando 3.195 pacientes. Os resultados demonstraram que dois estudos (28,6%) encontraram redução significativa da taxa de fístula com o uso do ICG^{7,8}, enquanto cinco estudos não mostraram benefício estatisticamente significativo^{2,9,10,12,13}, embora a maioria tenha apresentado tendência numérica favorável à intervenção.

A heterogeneidade dos resultados reflete o estágio atual do conhecimento sobre o ICG na cirurgia colorretal. Os estudos positivos compartilham algumas características: ambos incluíram predominantemente cirurgias de reto baixo, procedimento com maior risco de fístula.^{7,8} Por outro lado, os estudos negativos incluíram misturas de cirurgias de cólon direito, esquerdo e reto, o que pode ter diluído o efeito do ICG.^{2,9,10,12,13} Essa observação é corroborada pelas análises de subgrupo: Alekseev et al.⁷ demonstraram que o ICG reduziu significativamente a fístula em anastomoses baixas (14,4% vs 25,7%; $p=0,04$), mas não em anastomoses altas. Rinne et al.¹² também observaram tendência

de benefício em cirurgias do lado esquerdo (OR 0,55; IC95% 0,29-1,05). Esses achados sugerem que o ICG pode ser mais útil em cenários de maior risco de fístula, onde a perfusão intestinal é mais crítica.

Diversos fatores podem explicar a variação dos resultados entre os estudos: o tipo de cirurgia (retal versus cólica), as diferenças nos protocolos de administração do ICG (dose, momento da injeção, critérios para mudar a ressecção), a experiência dos centros cirúrgicos e as variações na definição de fístula anastomótica (graus A, B e C). O maior estudo incluído, com 931 pacientes¹², foi negativo, enquanto estudos menores com populações mais selecionadas foram positivos^{7,8}, sugerindo que o benefício do ICG pode ser mais evidente em subgrupos específicos de alto risco.

O maior estudo incluído, com 931 pacientes foi negativo, enquanto estudos menores com populações mais selecionadas foram positivos.⁹ Isso levanta uma questão crítica: o benefício do ICG, quando existe, pode ser um falso positivo relacionado ao viés de seleção ou ao tamanho amostral insuficiente? Estudos menores têm maior risco de superestimar efeitos, e a ausência de confirmação em um grande RCT multicêntrico é um sinal de alerta que não pode ser ignorado.

Apesar da falta de significância estatística em alguns estudos, desfechos secundários sugerem benefício do ICG. Watanabe et al.⁸ reportaram redução significativa na taxa de reoperação (0,5% vs 2,4%; $p=0,021$). De Nardi et al.² observaram que o ICG levou à mudança da estratégia cirúrgica em 11% dos casos, evitando potencialmente anastomoses em áreas mal perfundidas. Nenhum estudo relatou eventos adversos graves relacionados ao ICG^{2,7-10,12,13}, confirmando sua segurança.

Esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas. A busca foi restrita ao PubMed, embora seja a base mais abrangente em ciências biomédicas. A heterogeneidade metodológica entre os estudos (diferenças nos protocolos de ICG e definições de fístula) limitou a comparabilidade e impediu a realização de uma meta-análise. Além disso, a maioria dos estudos não descreveu cegamento adequado, e alguns são muito recentes^{9,10,12}, ainda sem replicação independente.

Com base nos achados, não se pode recomendar o uso rotineiro do ICG para todas as cirurgias colorretais. No entanto, o ICG parece promissor em cirurgias de reto baixo (anastomoses a menos de 8 cm da borda anal), onde o risco de fístula é maior e onde os subgrupos de análise mostraram benefício significativo.⁷ Pesquisas futuras deveriam padronizar os protocolos de administração e interpretação do ICG, focar especificamente em cirurgias de reto baixo e avaliar a custo-efetividade da tecnologia, considerando a potencial redução de reoperações e tempo de internação.

O verde de indocianina (ICG) é uma ferramenta segura para avaliação intraoperatória da perfusão intestinal em cirurgias colorretais.^{2,7-10,12,13} Embora a maioria dos ensaios clínicos randomizados não tenha demonstrado redução estatisticamente significativa da fístula anastomótica, há tendência consistente de benefício numérico e benefício significativo em subgrupos de maior risco, como anastomoses baixas.⁷ O ICG pode ser mais útil em cirurgias de reto baixo, onde modifica a estratégia cirúrgica em cerca de 10% dos casos.² Estudos adicionais focados em populações de alto risco são necessários para estabelecer seu real papel na prática clínica.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstrou que o verde de indocianina (ICG) é uma ferramenta segura para avaliação intraoperatória da perfusão intestinal em cirurgias colorretais. Embora a maioria dos ensaios clínicos randomizados não tenha evidenciado redução estatisticamente significativa da fístula anastomótica em populações gerais, há tendência consistente de benefício numérico e benefício significativo em subgrupos de maior risco, particularmente em anastomoses baixas

(reto), onde o ICG modificou a estratégia cirúrgica em cerca de 10% dos casos.

Como limitação, destaca-se a heterogeneidade metodológica entre os estudos, que impediu a realização de uma meta-análise. Sugere-se que pesquisas futuras padronizem os protocolos de administração e interpretação do ICG, foquem especificamente em cirurgias de reto baixo e avaliem a custo-efetividade da tecnologia. Com base nos achados, não se recomenda o uso rotineiro do ICG para todas as cirurgias colorretais, mas ele parece promissor em cenários de alto risco para fístula anastomótica.

REFERÊNCIAS

1. Soares AS, Bano S, Clancy NT, Stoyanov D, Lovat LB, Chand M. Intraoperative bowel perfusion assessment methods and their effects on anastomotic leak rates: meta-analysis. *Surgery*. 2022;172(1):69-73. doi: 10.1016/j.surg.2021.12.021.
2. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiore R, Boni L, Cassinotti E, Fumagalli U, Gardani M, De Pascale S, Parise P, Vignali A, Rosati R. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2020;34(1):53-60. doi: 10.1007/s00464-019-06730-0.
3. Borg L, Portelli M, Testa L, Andrejevic P. The use of indocyanine green for colorectal anastomoses: a systematic review and meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2025 Jul;107(6):390-396. doi: 10.1308/rcsann.2024.0002.
4. Alekseev MV, Rybakov EG, Achkasov SI. Fluorescence angiography in colorectal surgery. *Khirurgiia (Mosk)*. 2023;(9 Vyp 2):58-62. doi: 10.17116/hirurgia202309258.
5. Kazi M, Ajith A, Bhoyar A, Yelamanchi R. Fluorescence imaging in reducing anastomotic leak after left-sided colorectal resections: a systematic review and updated meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2024;94(12):2128-2136. doi: 10.1111/ans.19201.
6. Xia S, Wu W, Luo L, Ma L, Yu L, Li Y. Indocyanine green fluorescence angiography decreases the risk of anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1157389. doi: 10.3389/fmed.2023.1157389.
7. Alekseev M, Rybakov E, Shelygin Y, Chernyshov S, Zarodnyuk I. A study investigating the perfusion of colorectal anastomoses using fluorescence angiography: results of the FLAG randomized trial. *Colorectal Dis*. 2020;22(9):1147-1153. doi: 10.1111/codi.15037.
8. Watanabe J, Takemasa I, Kotake M, Noura S, Kimura K, Suwa H, Tei M, Takano Y, Munakata K, Matoba S, Yamagishi S, Yasui M, Kato T, Ishibe A, Shiozawa M, Ishii Y, Yabuno T, Nitta T, Saito S, Saigusa Y, Watanabe M. Blood Perfusion Assessment by Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Minimally Invasive Rectal Cancer Surgery (Essential trial): A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2023;278(4):e688-e694. doi: 10.1097/SLA.0000000000005907.
9. Faber RA, Meijer RPJ, Droogh DHM, Jongbloed JJ, Bijlstra OD, Boersma F, Braak JPB, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Putter H, Holman FA, Mieog JSD, Neijenhuis PA, van Staveren E, Bloemen JG, Burger JWA, Aukema TS, Brouwers MAM, Marinelli AWKS, Westerterp M, Doornebosch PG, van der Weijde A, Bosscha K, Handgraaf HJM, Consten ECJ, Sikkenk DJ, Burggraaf J, Keereweer S, van der Vorst JR, Hutteman M, Peeters KCMJ, Vahrmeijer AL, Hilling DE. Indocyanine green near-infrared fluorescence bowel perfusion assessment to prevent anastomotic leakage in minimally invasive colorectal surgery (AVOID): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(10):924-934. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00198-5.
10. Jayne D, Croft J, Corrigan N, Quirke P, Cahill RA, Ainsworth G, Meads DM, Kirby A, Tolan D, Gordon K, Hompes R, Spinelli A, Foppa C, Wolthuis AM, D'Hoore A, Vignali A, Tilney HS, Moriarty C, Vargas-Palacios A, Young C, Kelly R, Stocken D. Intraoperative fluorescence angiography with indocyanine green to prevent anastomotic leak in rectal cancer surgery (IntAct): an unblinded randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10(9):806-817. doi: 10.1016/S2468-1253(25)00101-3.
11. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*. 2022;18(2):e1230. doi: 10.1002/cl2.1230.
12. Rinne JKA, Huhta H, Pinta T, Turunen A, Mattila A, Tahkola K, Helminen O, Ohtonen P, Rautio T, Kössi J. Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Prevention of Colorectal Anastomotic Leakage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2025;160(5):486-493. doi: 10.1001/jamasurg.2025.0006.
13. Jafari MD, Pigazzi A, McLemore EC, Mutch MG, Haas E, Rasheid SH, Wait AD, Paquette IM, Bardakcioglu O, Safar B, Landmann RG, Varma MG, Maron DJ, Martz J, Bauer JJ, George VV, Fleshman JW Jr, Steele SR, Stamos MJ. Perfusion Assessment in Left-Sided/Low Anterior Resection (PILLAR III): A Randomized, Controlled, Parallel, Multicenter Study Assessing Perfusion Outcomes With PINPOINT Near-Infrared Fluorescence Imaging in Low Anterior Resection. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(8):995-1002. doi: 10.1097/DCR.0000000000002007.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

FANIELI PEREIRA BORGES

Fazenda Lagoa Seca, Gleba 02A, S/N, Itumbiara/GO, Brasil.

E-mail: fanielipereira.med@gmail.com

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Fanieli Pereira Borges - <http://lattes.cnpq.br/1237123123228751> - <https://orcid.org/0009-0007-3233-2068>

Rayssa Andrade Galdino da Silva - <http://lattes.cnpq.br/4432561464196669> - <https://orcid.org/0009-0007-7763-7076>

Aline Guimarães Sant'Ana - <http://lattes.cnpq.br/9666113673503020> - <https://orcid.org/0000-0002-7011-4332>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 20/10/2026.

VALIDAÇÃO DE ALGORITMOS DE IA EM TRIAGEM POPULACIONAL OFTALMOLÓGICA

VALIDATION OF AI ALGORITHMS IN OPHTHALMOLOGICAL POPULATION SCREENING

GABRIEL RIBEIRO DE OLIVEIRA SILVA¹, ÍTALO BEZERRA ALVES², ISABELA LUIZA PACHECO RODRIGUES²,
DOUGLAS WALLACY DA SILVA AMÂNCIO², FABIANO INÁCIO DE SOUZA³

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Jataí, Jataí/GO, Brasil.
2. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.
3. Médico Ortopedista. Doutor em Ortopedia, Traumatologia e Reabilitação, Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

A aplicação da inteligência artificial (IA) na oftalmologia tem despontado como uma estratégia promissora para o diagnóstico precoce e a triagem populacional de doenças visuais, mitigando a escassez de especialistas e otimizando a gestão de recursos em saúde. O presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia clínica, a robustez e a capacidade de generalização de algoritmos de IA aplicados ao rastreamento e apoio diagnóstico de patologias oftalmológicas. Para isso, conduziu-se uma revisão integrativa da literatura através de buscas nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed, ResearchGate e Portal de Periódicos CAPES, culminando na seleção e análise de dez trabalhos publicados entre 2018 e 2025. A síntese das evidências demonstrou que os modelos baseados em aprendizagem profunda (deep learning), voltados para a análise de imagens do fundo do olho, apresentam altos índices de sensibilidade e especificidade, sobretudo na detecção de retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, glaucoma e degeneração macular relacionada com a idade. Constatou-se, ainda, que a integração destas tecnologias amplia significativamente a capacidade de rastreamento clínico. Contudo, o desempenho destes algoritmos pode sofrer variações significativas perante populações distintas ou diferentes equipamentos de captura, um desafio técnico denominado domain shift. Infere-se, portanto, que a implementação clínica segura da IA requer rigorosas validações externas multicêntricas e a elaboração de diretrizes ético-regulatórias claras, atuando como um complemento ao julgamento médico e democratizando o acesso aos cuidados visuais.

Palavras-chave: Inteligência artificial, Oftalmologia, Triagem, Algoritmos, Validação externa.

ABSTRACT

The application of artificial intelligence (AI) in ophthalmology has emerged as a promising strategy for the early diagnosis and population screening of visual diseases, mitigating the shortage of specialists and optimizing the management of health resources. The present study aims to analyze the clinical efficacy, robustness, and generalization capacity of AI algorithms applied to the screening and diagnostic support of ophthalmological

pathologies. For this purpose, an integrative literature review was conducted through searches in the Google Scholar, PubMed, ResearchGate, and CAPES Periodicals Portal databases, culminating in the selection and analysis of ten studies published between 2018 and 2025. The synthesis of evidence demonstrated that deep learning models focused on the analysis of fundus images present high rates of sensitivity and specificity, especially in the detection of diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, glaucoma, and age-related macular degeneration. Furthermore, it was found that the integration of these technologies significantly expands clinical screening capacity. However, the performance of these algorithms can undergo significant variations when faced with distinct populations or different capture equipment, a technical challenge known as domain shift. Therefore, it is inferred that the safe clinical implementation of AI requires rigorous multicenter external validations and the development of clear ethical-regulatory guidelines, acting as a complement to medical judgment and democratizing access to visual care.

Keywords: Artificial intelligence, Ophthalmology, Screening, Algorithms, External validation.

INTRODUÇÃO

As doenças oftalmológicas representam um desafio substancial para a saúde pública global, sendo responsáveis por altas taxas de morbidade e perda visual evitável. Em cenários marcados pela escassez de médicos especialistas e por barreiras geográficas ou socioeconômicas, o acesso oportuno ao diagnóstico e ao tratamento precoce torna-se limitado, sobrecarregando os sistemas de saúde e agravando o prognóstico dos pacientes.¹

Neste contexto, a integração de novas tecnologias tem impulsionado a criação de estratégias inovadoras para a triagem populacional. A inteligência artificial (IA), especialmente através de algoritmos de aprendizagem profunda (deep learning), tem emergido como uma força transformadora na oftalmologia contemporânea.² A utilização destas ferramentas associada à teleoftalmologia tem demonstrado grande capacidade para analisar fotografias do fundo do olho e estratificar riscos com alta precisão, otimizando o fluxo assistencial em patologias altamente prevalentes, como a retinopatia diabética, o glaucoma e a degeneração macular relacionada com a idade.^{3,4}

Apesar dos resultados promissores alcançados durante a fase de desenvolvimento em ambientes controlados, a literatura científica levanta questões sobre a segurança e a eficácia destas ferramentas em cenários reais. O desempenho dos algoritmos sofre, muitas vezes, um declínio quando exposto a novas populações, diferentes protocolos de aquisição de imagens ou variações de equipamentos, constituindo um desafio técnico reconhecido como domain shift.⁵

Portanto, a compreensão das limitações e da acuidade destas tecnologias assume particular relevância. Avaliar a robustez dos modelos de IA por via de processos de validação externa torna-se essencial para garantir que a sua incorporação em programas de rastreio em larga escala ocorra de forma segura, fiável e equitativa, sem comprometer a qualidade dos cuidados prestados aos doentes.^{6,7}

OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Analisar a robustez, o desempenho diagnóstico e a capacidade de generalização de algoritmos de inteligência artificial direcionados para a triagem populacional de patologias oftalmológicas, a partir das evidências científicas compiladas na literatura.

Objetivos específicos:

- Classificar os modelos de aprendizagem profunda (deep learning) e as respectivas patologias oculares

mapeadas nos estudos integrados, traçando o panorama atual das ferramentas tecnológicas aplicadas à saúde visual.

- Distinguir a variabilidade dos indicadores de acuidade diagnóstica (sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC) das ferramentas de IA em função de diferentes patologias, como a retinopatia diabética, o glaucoma, a retinopatia da prematuridade e a degeneração macular relacionada com a idade.
- Enumerar as principais limitações metodológicas e os desafios ético-técnicos reportados, com especial enfoque no fenômeno de desvio de domínio (domain shift) e na dependência técnica da qualidade das imagens captadas.
- Selecionar as perspectivas de aplicabilidade clínica futura e o impacto em saúde pública decorrentes da integração destes algoritmos com a atenção primária e com os sistemas de teleoftalmologia.

MÉTODOS

O presente artigo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa e exploratória, focada na validação de algoritmos de Inteligência Artificial (IA) aplicados à triagem populacional de patologias oftalmológicas. A coleta dos dados foi realizada em maio de 2026, por meio de consulta sistemática às bases Google Acadêmico, PubMed, ResearchGate e Portal de Periódicos CAPES, selecionadas pela abrangência de periódicos de alto impacto e pelo acesso a produções científicas recentes sobre diagnóstico em saúde visual.

A estratégia de busca empregou descritores controlados e termos técnicos em português e inglês, combinados com operadores booleanos básicos ("Inteligência Artificial" AND "Oftalmologia", "AI algorithms" AND "Screening" AND "Retina"), de modo a garantir a intersecção entre tecnologia e prática clínica, bem como o agrupamento de variações terminológicas como redes neurais profundas e aprendizado de máquina.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos originais e revisões publicados entre 2018 e 2025, que abordassem especificamente a acurácia, sensibilidade e especificidade de ferramentas de IA em contextos de triagem. Após a coleta inicial, títulos e resumos foram analisados para descartar estudos duplicados ou sem dados validados de desempenho algorítmico. Os textos selecionados foram lidos na íntegra, permitindo a síntese dos principais modelos de validação externa e das evidências sobre a viabilidade dessas tecnologias em sistemas públicos de saúde e programas de rastreamento em massa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

• Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídos 10 estudos publicados entre 2018 e 2025, abrangendo estudos originais de validação diagnóstica, estudos observacionais e revisões de literatura. As principais características dos trabalhos incluídos encontram-se na Tabela 1. Observou-se predomínio de pesquisas voltadas à aplicação e validação de algoritmos de inteligência artificial (IA) em doenças da retina, com menor frequência de outras condições oftalmológicas.

Tabela 1: Caracterização dos estudos incluídos.

Autor/ano	Tipo de estudo	Validou o algoritmo?	País/cenário
Pionório et al., 2024	Revisão integrativa	N/A	N/A
Checon et al., 2025	Pesquisa qualitativa/exploratória	N/A	N/A
Mamprin et al., 2025	Revisão narrativa	N/A	Atenção primária à saúde
Arenas-Cavalli et al., 2021	Estudo observacional de validação clínica	Sim	Chile; sistema nacional de saúde
Han et al., 2022	Estudo prospectivo de validação	Sim	China; hospital e comunidade
Coyner et al., 2022	Estudo diagnóstico com validação externa multicêntrica	Sim	Índia, Nepal e Mongólia; programa de telemedicina
Zapata et al., 2020	Estudo retrospectivo	Sim	Espanha; teleoftalmologia
Kuiava et al., 2021	Estudo de desenvolvimento/validação	Sim	Brasil; teleoftalmologia
Chen et al., 2025	Estudo diagnóstico com workflow	Sim	EUA e Singapura
Chen et al., 2021	Estudo observacional de desenvolvimento/validação	Sim	Taiwan

Fonte: Pionório et al., 2024; Checon et al., 2025; Mamprin et al., 2025; Arenas-Cavalli et al., 2021; Han et al., 2022; Coyner et al., 2022; Zapata et al., 2020; Kuiava et al., 2021; Chen et al., 2025; Chen et al., 2021.^{3,4,8-14}

Tabela 2: Descrição e resultados dos estudos

Autor/ano	Doença/aplicação	Modelo de IA	Principal contribuição
Pionório et al., 2024	Foco em retinopatia diabética e glaucoma	IDx-DR, Eyer e outros sistemas	Reforça o papel na democratização do diagnóstico e no apoio clínico
Checon et al., 2025	Foco em retinopatia diabética, glaucoma e degeneração macular relacionada à idade	Síntese de estudos sobre deep learning	Destaca baixa diversidade dos bancos de dados e necessidade de validação local
Mamprin et al., 2025	Triagem de retinopatia diabética	Deep learning	Alta performance diagnóstica e potencial de reduzir custos
Arenas-Cavalli et al., 2021	Triagem de retinopatia diabética	Sistema DART com redes convolucionais	Sensibilidade 94,6%, especificidade 74,3%; viabilidade de aplicação a rede pública heterogênea
Han et al., 2022	Retinopatia diabética referenciável, doença macular reticular e glaucoma suspeito	AI-100 (deep learning)	Robustez em cenários reais, porém com desvio de domínio entre câmeras e populações
Coyner et al., 2022	Triagem de retinopatia da prematuridade	Baseado em idade gestacional e score de gravidade vascular (VSS)	Sensibilidade de 100% nos três cenários e redução estimada de 38–51% dos exames
Zapata et al., 2020	Identificação de qualidade, lateralidade, degeneração macular relacionada à idade e glaucoma suspeito	5 algoritmos de deep learning / rede neural convolucional	Alta acurácia para múltiplas tarefas; útil para o fluxo de triagem
Kuiava et al., 2021	Glaucoma, retinopatia diabética, toxoplasmose ocular, papiledema, descolamento de retina, retina normal	MobileNet e Inception	Sensibilidade ~91% e especificidade ~98%; útil como ferramenta de apoio e triagem
Chen et al., 2025	Diagnóstico/classificação de degeneração macular relacionada à idade	DeepSeeNet e DeepSeeNet+	Aumentou a acurácia de 23/24 clínicos; Reduziu tempo diagnóstico; reforça necessidade de accountability
Chen et al., 2021	Medidas palpebrais para ptose: MRD1, MRD2 e LF	MAIA software e redes convolucionais	Mostra aplicação de IA via smartphone para mensuração objetiva e rápida

Fonte: Pionório et al., 2024; Checon et al., 2025; Mamprin et al., 2025; Arenas-Cavalli et al., 2021; Han et al., 2022; Coyner et al., 2022; Zapata et al., 2020; Kuiava et al., 2021; Chen et al., 2025; Chen et al., 2021.^{3,4,8-14}

De modo geral, houve predominância de algoritmos baseados em deep learning, aplicados à análise de fotografias de fundo de olho, com foco principal em retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular relacionada à idade (AMD) e glaucoma suspeito.⁸⁻¹⁴ Apesar das diferenças metodológicas observadas, os trabalhos convergiram na avaliação do potencial da IA para apoiar processos de triagem e ampliar o acesso ao cuidado oftalmológico, frequentemente em cenários de teleoftalmologia e de rastreamento em larga escala.^{4,8-11} Paralelamente, as revisões incluídas reforçaram essas tendências gerais, principalmente em relação às perspectivas de incorporação dessas ferramentas em programas de saúde visual.^{3,4}

• Desempenho dos algoritmos de IA

Os estudos analisados demonstraram desempenho global elevado para os algoritmos de IA, comportamento evidenciado pelos altos valores de sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC, reforçando o potencial dessas ferramentas para uso em programas de rastreamento e de apoio à decisão clínica.⁹⁻¹⁴

A retinopatia diabética (RD) foi a condição em que esse desempenho se mostrou mais estável. Em um contexto de atenção primária e triagem populacional de RD⁸, sistemas baseados em aprendizado profundo foram descritos com acurácia superior a 90%, acompanhada de sensibilidade e especificidade em torno de 95%, além de potencial redução dos custos do rastreio feito manualmente.⁸ Já na validação clínica conduzida no Chile⁹, o sistema DART apresentou sensibilidade de 94,6%, especificidade de 74,3% e AUC de 0,915 em 1123 exames de olhos diabéticos, sugerindo aplicabilidade em uma rede nacional heterogênea⁹. Enquanto isso, em um cenário real de comunidade e hospital na China¹⁰, o AI-100 também demonstrou desempenho robusto para retinopatia diabética referenciável, com sensibilidade de 95%, especificidade de 96,3% e AUC de 0,954.¹⁰ Desse modo, os achados evidenciam que a IA apresenta elevado potencial para triagem de RD, principalmente em programas populacionais e na teleoftalmologia.

Na retinopatia da prematuridade, o destaque foi a capacidade de antecipação do risco. O modelo baseado em idade gestacional e vascular severity score¹¹ manteve desempenho consistente nas populações avaliadas, com sensibilidade de 100% nos três coortes, especificidade de 63,3% na Índia, 77,8% no Nepal e 45,8% na Mongólia, além de AUC de 0,919 na validação cruzada de 5 partes e 0,944 no conjunto de validação. Esse desempenho permitiu identificar com antecedência os casos que evoluíram para necessidade de tratamento, reforçando o papel da IA não apenas como ferramenta diagnóstica, mas também como recurso preditivo em um cenário no qual a detecção precoce tem impacto direto no prognóstico visual.¹¹

Os estudos que tiveram avaliação da IA voltada ao glaucoma ou ao glaucoma suspeito mostraram desempenho favorável, embora mais heterogêneo do que o observado nas doenças retinianas.^{10,12,13} Em uma base espanhola com mais de 300 mil imagens¹², os modelos de deep learning alcançaram AUC de 0,863, acurácia de 80,2%, sensibilidade de 76,8% e especificidade de 83,8% para neuropatia glaucomatosa suspeita, mantendo aplicabilidade para rastreamento, ainda que com rendimento inferior ao de outras doenças analisadas no mesmo trabalho. Em contrapartida, o algoritmo AI-10010 apresentou desempenho superior em um contexto clínico real, com sensibilidade de 95%, especificidade de 94,6% e AUC de 0,976 para glaucoma suspeito, em um ambiente de validação com diferentes câmeras e cenários assistenciais. Resultados igualmente elevados foram observados no software brasileiro de triagem¹³, cujos modelos MobileNet e Inception atingiram sensibilidades entre 93,33% e 96,55% e especificidades acima de 99% para

glaucoma. A avaliação conjunta dessas pesquisas sugere que a IA possui potencial significativo para triagem de glaucoma, embora a performance varie conforme a qualidade das imagens, as características populacionais e a composição dos bancos de dados.^{10,12,13}

Na AMD, os resultados também foram consistentes, tanto para detecção da doença quanto para apoio ao especialista.^{12,14} No estudo realizado na Espanha¹², modelos de deep learning alcançaram AUC de 0,936, acurácia de 86,3%, sensibilidade de 90,2% e especificidade de 82,5%, apontando para uma distinção eficaz entre indivíduos acometidos e não acometidos. Em um trabalho multicêntrico, foi avaliado um fluxo assistido por IA para diagnóstico e classificação da gravidade da AMD¹⁴. Nele, a assistência da IA elevou o F1-score médio dos clínicos de 37,71 para 45,52 e reduziu o tempo estimado de diagnóstico, embora o desempenho inferior observado na coorte externa de Singapura sugira possíveis limitações de generalização mesmo em modelos promissores. Assim, a AMD aparece como uma condição em que a IA pode apoiar tanto a detecção quanto a estratificação de gravidade, mas ainda depende de refinamento para uso ampliado em populações mais diversas.^{12,14}

Além das aplicações voltadas a doenças específicas, alguns estudos evidenciaram o potencial da IA para atuação em cenários oftalmológicos variados.^{13,15} O software brasileiro desenvolvido para classificação automatizada de doenças do fundo de olho¹³ demonstrou capacidade de identificação de outros cenários oftalmológicos para além do glaucoma e da retinopatia diabética, incluindo toxoplasmose ocular, papiledema, descolamento de retina e imagens normais, alcançando sensibilidade global superior a 91% e especificidade próxima de 99% para as arquiteturas MobileNet e Inception. De forma semelhante, um sistema baseado em fotografias obtidas por smartphone para mensuração automatizada de parâmetros palpebrais¹⁵ apresentou elevada concordância com as avaliações realizadas por especialistas, com correlações elevadas para MRD1, MRD2 e função do músculo levantador. Somados, esses resultados sugerem que a IA pode atuar não apenas na triagem de doenças retinianas, mas também como ferramenta multimodal de apoio diagnóstico, telemedicina e padronização objetiva de medidas clínicas em oftalmologia.^{13,15}

• Validação externa e generalização dos modelos

A validação externa emergiu como um dos principais critérios para avaliar a aplicabilidade clínica dos algoritmos de IA.^{4,14} Os estudos analisados mostraram que indicadores elevados de desempenho obtidos durante o desenvolvimento não garantem, por si só, resultados equivalentes quando os modelos são aplicados a populações distintas ou expostos a fatores como diferenças epidemiológicas, qualidade das imagens, protocolos de aquisição e variações entre equipamentos.^{9,10} Nesse contexto, mesmo algoritmos com desempenho elevado em suas bases de treinamento podem apresentar redução de performance em cenários externos, fenômeno conhecido como domain shift.⁵ Assim, a robustez, a confiabilidade e a capacidade de adaptação mostram-se tão importantes quanto o desempenho diagnóstico em si^{4,14}, reforçando a necessidade de validações independentes e multicêntricas antes da adoção em larga escala, especialmente em programas de rastreamento populacional e sistemas públicos de saúde.⁷

Os trabalhos incluídos empregaram diferentes estratégias de validação externa, com destaque para validações multicêntricas em populações independentes^{11,14}, análises em distintos níveis de atenção à saúde¹⁰ e testes realizados com diferentes equipamentos de captura de imagem.^{9,10} Em menor frequência, houve também avaliações voltadas à integração dos modelos em fluxos clínicos reais, não apenas para verificar a performance diagnóstica, mas também sua utilidade

prática.¹⁴ Somadas, essas abordagens permitiram avaliar a capacidade dos algoritmos de manter desempenho e aplicabilidade fora do ambiente em que foram originalmente desenvolvidos.^{10,11,14}

Entre as estratégias empregadas, as validações multicêntricas forneceram as evidências mais robustas de generalização, demonstrando manutenção do desempenho mesmo diante de diferenças epidemiológicas, operacionais e tecnológicas.^{10,11} Entretanto, a redução da performance observada em algumas coortes externas indica que a generalização ainda representa um desafio relevante para parte dos modelos avaliados.¹⁴ Esses achados reforçam que a validação externa deve ser compreendida como um requisito fundamental para a incorporação segura da IA em programas de triagem oftalmológica.^{4,14,16}

• Aplicabilidade clínica e impacto em saúde pública

Os estudos incluídos demonstraram que a principal contribuição clínica da IA para a oftalmologia está relacionada à ampliação da capacidade de triagem e à qualificação dos fluxos assistenciais.^{3,4,8} Em termos práticos, os algoritmos mostraram potencial para identificar precocemente indivíduos com maior risco de doença ocular, o que acaba por favorecer o encaminhamento oportuno e reduzir a sobrecarga dos serviços de referência.⁹⁻¹¹ Esse potencial foi observado sobretudo em programas de rastreamento de doenças de alta prevalência, nos quais a IA foi frequentemente proposta como ferramenta complementar à atenção primária e à teleoftalmologia.^{4,8,9,17}

Outro aspecto recorrente foi a racionalização dos recursos em saúde.^{4,8} As pesquisas sugerem que a incorporação de sistemas de IA pode contribuir para reduzir exames desnecessários e melhorar a alocação da força de trabalho especializada.^{8,11} Em alguns cenários, observou-se potencial de diminuição da carga assistencial, porém sem comprometer a sensibilidade diagnóstica, o que posiciona essas tecnologias como instrumentos de apoio à gestão dos programas de rastreamento.^{10,11,14,18,19}

A relevância em saúde pública foi particularmente evidente em contextos marcados pela escassez de oftalmologistas e por dificuldades de acesso aos serviços especializados.^{3,4,11} Nesse sentido, a associação entre IA, teleoftalmologia e plataformas digitais foi apontada como uma estratégia capaz de ampliar a cobertura diagnóstica e fortalecer programas de prevenção, especialmente em regiões com barreiras geográficas de acesso.^{3,4,9} Em populações vulneráveis e em sistemas de saúde com recursos limitados, esses algoritmos surgem como uma via concreta para expandir o cuidado oftalmológico.^{1,4,8,11,17}

• Limitações metodológicas e desafios ético-técnicos

Apesar dos resultados promissores dos estudos incluídos, diversas limitações metodológicas foram identificadas e devem ser consideradas na interpretação dos achados. A principal delas foi a heterogeneidade entre os trabalhos, os quais diferiram quanto às doenças avaliadas, características das populações, estruturas metodológicas, equipamentos utilizados e métricas de desempenho reportadas.^{3,4} Além disso, os algoritmos foram desenvolvidos para finalidades distintas, como triagem, classificação de gravidade, predição de risco e apoio à decisão clínica, o que dificulta comparações diretas e limita a padronização das evidências disponíveis.^{3,4,20}

Outro ponto crítico foi a dependência dos algoritmos em relação à qualidade dos dados utilizados.^{9,10,11} Os estudos destacaram que fatores como qualidade das imagens, diferenças entre equipamentos, protocolos de aquisição e características específicas das populações avaliadas podem influenciar significativamente o desempenho dos modelos.^{9-11,14} Essa variabilidade favorece a ocorrência do domain shift, evidenciando que a confiabilidade dos algoritmos permanece diretamente relacionada à

qualidade e à representatividade dos dados empregados em seu treinamento e aplicação.^{10,14,21}

Na dimensão ética e regulatória, os trabalhos apontaram preocupações relacionadas à interpretabilidade dos modelos, à diversidade limitada de determinadas bases de treinamento, ao risco de vieses algorítmicos e à definição de responsabilidades clínicas em situações de erro de diagnóstico.^{4,14} Também foram ressaltadas questões ligadas à governança dos dados, à transparência dos sistemas e à necessidade de supervisão profissional contínua.^{4,14,22,23} Dessa forma, a implementação segura dessas tecnologias depende não apenas do desempenho técnico dos algoritmos, mas também de mecanismos de regulação e monitoramento que assegurem sua segurança, confiabilidade e uso equitativo em diferentes contextos de aplicação clínica.^{4,14,24}

• Perspectivas futuras

As perspectivas futuras apontadas pelos trabalhos convergem para a consolidação da IA como ferramenta integrada aos fluxos assistenciais oftalmológicos^{2-4,14}, o que exige avanços relacionados à robustez, generalização e validação dos algoritmos.^{4,14} Nesse sentido, destacam-se como prioridades a realização de estudos prospectivos, multicêntricos e conduzidos em populações mais diversas, além da ampliação da representatividade dos bancos de dados utilizados para treinamento e validação.^{4,11,14} Essas medidas são essenciais para aumentar a confiabilidade dos sistemas e reduzir limitações relacionadas ao domain shift e aos vieses de seleção, especialmente quando se pretende incorporar esses modelos a diferentes contextos de cuidado em saúde.^{4,6,10,14}

Outra tendência recorrente é a integração entre inteligência artificial, teleoftalmologia e fluxos clínicos já estabelecidos.^{3,4,14} Os estudos sugerem que o futuro dessas tecnologias está menos relacionado à substituição do especialista e mais ao desenvolvimento de ferramentas capazes de apoiar a tomada de decisão, otimizar programas de rastreamento e ampliar o acesso ao cuidado oftalmológico.^{4,8,14,25} Assim, aspectos como interpretabilidade dos algoritmos, monitoramento contínuo do desempenho e integração segura aos sistemas de saúde tendem a ocupar papel central na consolidação da IA como estratégia complementar na prevenção, detecção e manejo das condições oftalmológicas.^{4,14,26,27}

CONCLUSÃO

A revisão evidenciou que os algoritmos de inteligência artificial, especialmente aqueles baseados em deep learning aplicados à análise de imagens oftalmológicas, apresentam desempenho elevado para triagem e apoio diagnóstico de diversas doenças oculares. Os estudos conduzidos sobre retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular relacionada à idade e glaucoma demonstraram, de modo geral, altos índices de sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC. Dentre essas doenças, o modelo de triagem populacional e aplicação na atenção primária na detecção de retinopatia diabética obteve os melhores resultados dentre as doenças analisadas, com altas taxas de acurácia, especificidade e sensibilidade. Tal análise reforça o potencial dessas ferramentas para ampliar a capacidade de rastreamento, otimizar fluxos assistenciais e favorecer a detecção precoce de condições associadas à perda visual evitável.

Entretanto, os achados também evidenciam que o desempenho obtido exclusivamente em bases de desenvolvimento não garante a aplicabilidade clínica dos modelos, visto que fatores limitantes como qualidade das imagens, diversidade, tamanho dos bancos de dados e diferenças entre equipamentos tecnológicos utilizados são desafios relevantes para a implementação segura dessas tecnologias. Nesse sentido, a validação externa mostrou-se como uma etapa fundamental para avaliar a robustez,

a confiabilidade e a capacidade de generalização dos algoritmos em diferentes populações, contextos epidemiológicos e condições operacionais.

Além do elevado potencial diagnóstico, a IA se mostrou uma ferramenta com grande capacidade de contribuir para a ampliação do acesso ao cuidado oftalmológico, especialmente quando integrada à teleconsulta oftalmológica e a programas de rastreamento em larga escala, podendo beneficiar populações com acesso limitado a especialistas. Contudo, sua incorporação efetiva aos sistemas de saúde exige o enfrentamento de questões metodológicas, éticas e regulatórias relacionadas à transparência dos modelos, mitigação de vieses, supervisão clínica, regulamentação e segurança dos dados.

Portanto, a inteligência artificial representa uma ferramenta promissora e potencialmente transformadora para a oftalmologia contemporânea. Todavia, o futuro da IA na especialidade não aponta para a substituição do julgamento clínico, mas sim como um instrumento de auxílio para a melhor eficiência diagnóstica.

REFERÊNCIAS

1. Kawaguchi A, Sharafeldin N, Sundaram A, Campbell S, Tennant M, Rudnisky C, Weis E, Damji KF. Tele-Ophthalmology for Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Telemed J E Health*. 2018; 24(4): 301-308. doi: 10.1089/tmj.2017.0100.
2. Jin K, Ye J. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology: Current status and future perspectives. *Adv Ophthalmol Pract Res*. 2022; 2(3): 100078. doi: 10.1016/j.aopr.2022.100078.
3. Pionório VAL, Silva DF da, Pionório JL. Avanços recentes da IA na oftalmologia - revisão de literatura. *Braz J Health Rev [Internet]*. 2024 May 15 [Citado em 07 Jun 2026]; 7(3): 1-19. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/69712>.
4. Checon MES, Grill HM, Wendt MG, Nunes GT, Ávila GC de, Ferreira NM, Carvalhal GSC, Andreazza IC, Rocha FLA da. Inteligência artificial na oftalmologia: Diagnóstico preciso, acesso ampliado e novos desafios. *JMBR [Internet]*. 2025 Aug 9 [Citado em 07 Jun 2026]; 2(4): 771-779. Disponível em: <https://journalmbr.com.br/index.php/jmbr/article/view/831>.
5. Guan H, Liu M. Domain Adaptation for Medical Image Analysis: A Survey. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2022; 69(3): 1173-1185. doi: 10.1109/TBME.2021.3117407.
6. Rivera SC, Liu X, Chan AW, Denniston AK, Calvert MJ. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI Extension. *BMJ*. 2020; 370: m3210. doi: 10.1136/bmj.m3210.
7. Sounderajah V, Guni A, Liu X, Collins GS, Karthikesalingam A, Markar SR, Golub RM, Denniston AK, Shetty S, Moher D, Bossuyt PM, Darzi A, Ashrafian H. The STARD-AI reporting guideline for diagnostic accuracy studies using artificial intelligence. *Nat Med*. 2025; 31(10): 3283-3289. doi: 10.1038/s41591-025-03953-8.
8. Mamprin J, Prates NA, Mascarenhas Júnior OMR, Rossoni LT, Massote G de B. Inteligência artificial na triagem da retinopatia diabética na atenção primária: acurácia diagnóstica e custo-efetividade. *REASE [Internet]*. 2025 Nov 10 [Citado em 07 Jun 2026]; 11(11): 2177-2187. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/22147>. doi: 10.51891/rease.v11i11.22147.
9. Arenas-Cavalli JT, Abarca I, Rojas-Contreras M, Bernuy F, Donoso R. Clinical validation of an artificial intelligence-based diabetic retinopathy screening tool for a national health system. *Eye (Lond)*. 2022; 36(1): 78-85. doi: 10.1038/s41433-020-01366-0.
10. Han R, Cheng G, Zhang B, Yang J, Yuan M, Yang D, Wu J, Liu J, Zhao C, Chen Y, Xu Y. Validating automated eye disease screening AI algorithm in community and in-hospital scenarios. *Front Public Health*. 2022; 10: 944967. doi: 10.3389/fpubh.2022.944967.
11. Coyner AS, Oh MA, Shah PK, Singh P, Ostmo S, Valikodath NG, Cole E, Al-Khaled T, Bajimaya S, K C S, Chuluunbat T, Munkhuu B, Subramanian P, Venkatapathy N, Jonas KE, Hallak JA, Chan RVP, Chiang MF, Kalpathy-Cramer J, Campbell JP. External Validation of a Retinopathy of Prematurity Screening Model Using Artificial Intelligence in 3 Low- and Middle-Income Populations. *JAMA Ophthalmol*. 2022; 140(8): 791-798. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.2135.
12. Zapata MA, Royo-Fibla D, Font O, Vela JL, Marcantonio I, Moya-Sánchez EU, Sánchez-Pérez A, García-Gasulla D, Cortés U, Ayguadé E, Labarta J. Artificial Intelligence to Identify Retinal Fundus Images, Quality Validation, Laterality Evaluation, Macular Degeneration, and Suspected Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 419-429. doi: 10.2147/OPTH.S235751.
13. Kuiava VA, Kuiava EL, Chielle EO, Syllós R. Desenvolvimento de sistema estruturado com inteligência artificial para apoio no diagnóstico de patologias oftalmológicas mais relevantes. *Clin Biomed Res [Internet]*. 2021 Jun 28 [Citado em 07 Jun 2026]; 41(1): 27-32. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/109565>.
14. Chen Q, Keenan TDL, Agron E, Allot A, Guan E, Duong B, Elsayy A, Hou B, Xue C, Bhandari S, Broadhead G, Cousineau-Krieger C, Davis E, Gensheimer WG, Golshani CA, Grasic D, Gupta S, Haddock L, Konstantinou E, Lamba T, Maiberger M, Mantopoulos D, Mehta MC, Elnahry AG, Al-Nawafli M, Oshinsky A, Powell BE, Purt B, Shin S, Stiefel H, Thavikulwat AT, Wroblewski KJ, Tham YC, Cheung CMG, Cheng CY, Chew EY, Hribar MR, Chiang MF, Lu Z. AI Workflow, External Validation, and Development in Eye Disease Diagnosis. *JAMA Netw Open*. 2025; 8(7): e2517204. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.17204.

15. Chen HC, Tzeng SS, Hsiao YC, Chen RF, Hung EC, Lee OK. Smartphone-Based Artificial Intelligence-Assisted Prediction for Eyelid Measurements: Algorithm Development and Observational Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021; 9(10): e32444. doi: 10.2196/32444.
16. Alqahtani AS, Alshareef WM, Aljadani HT, Hawsawi WO, Shaheen MH. The efficacy of artificial intelligence in diabetic retinopathy screening: a systematic review and meta-analysis. *Int J Retina Vitreous*. 2025; 11(1): 48. doi: 10.1186/s40942-025-00670-9.
17. Kalogeropoulos D, Kalogeropoulos C, Stefanidou M, Neofytou M. The role of tele-ophthalmology in diabetic retinopathy screening. *J Optom*. 2020 Oct-Dec;13(4):262-268. doi: 10.1016/j.optom.2019.12.004. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31948924; PMCID: PMC7520530.
18. El Arab RA, Al Moosa OA. Systematic review of cost effectiveness and budget impact of artificial intelligence in healthcare. *NPJ Digit Med*. 2025; 8(1): 548. doi: 10.1038/s41746-025-01722-y.
19. Abramoff MD, Whitestone N, Patnaik JL, Rich E, Ahmed M, Husain L, Hassan MY, Tanjil MSH, Weitzman D, Dai T, Wagner BD, Cherwek DH, Congdon N, Islam K. Autonomous artificial intelligence increases real-world specialist clinic productivity in a cluster-randomized trial. *NPJ Digit Med*. 2023; 6(1): 184. doi: 10.1038/s41746-023-00931-7.
20. Nittas V, Daniore P, Landers C, Gille F, Amann J, Hubbs S, Puhon MA, Vayena E, Blasimme A. Beyond high hopes: A scoping review of the 2019-2021 scientific discourse on machine learning in medical imaging. *PLOS Digit Health*. 2023; 2(1): e0000189. doi: 10.1371/journal.pdig.0000189.
21. Zhou K, Liu Z, Qiao Y, Xiang T, Loy CC. Domain Generalization: A Survey. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2023; 45(4): 4396-4415. doi: 10.1109/TPAMI.2022.3195549.
22. Benzinger L, Ursin F, Balke WT, Kacprowski T, Salloch S. Should Artificial Intelligence be used to support clinical ethical decision-making? A systematic review of reasons. *BMC Med Ethics*. 2023; 24(1): 48. doi: 10.1186/s12910-023-00929-6.
23. Jung J, Lee H, Jung H, Kim H. Essential properties and explanation effectiveness of explainable artificial intelligence in healthcare: A systematic review. *Heliyon*. 2023; 9(5): e16110. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16110.
24. Kerasidou A. Ethics of artificial intelligence in global health: Explainability, algorithmic bias and trust. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2021; 11(4): 612-614. doi: 10.1016/j.jobcr.2021.09.004.
25. Ouanes K, Farhah N. Effectiveness of Artificial Intelligence (AI) in Clinical Decision Support Systems and Care Delivery. *J Med Syst*. 2024; 48(1): 74. doi: 10.1007/s10916-024-02098-4.
26. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019; 25(1): 44-56. doi: 10.1038/s41591-018-0300-7.
27. Ahmed MI, Spooner B, Isherwood J, Lane M, Orrock E, Dennison A. A Systematic Review of the Barriers to the Implementation of Artificial Intelligence in Healthcare. *Cureus*. 2023; 15(10): e46454. doi: 10.7759/cureus.46454.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

GABRIEL RIBEIRO DE OLIVEIRA SILVA
BR 364, KM 195, No. 3800, Jataí, GO, Brasil
E-mail: oliveira.gabriel@discente.ufj.edu.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>
Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Gabriel Ribeiro de Oliveira Silva - <http://lattes.cnpq.br/9082313490110126> - <https://orcid.org/0009-0004-2846-762X>

Ítalo Bezerra Alves - <http://lattes.cnpq.br/5900325370274094> - <https://orcid.org/0009-0000-2393-3135>

Isabela Luiza Pacheco Rodrigues - <http://lattes.cnpq.br/7700244285082906> - <https://orcid.org/0009-0009-3936-0007>

Douglas Wallacy da Silva Amâncio - <http://lattes.cnpq.br/3261605374734058> - <https://orcid.org/0009-0003-2058-308X>

Fabiano Inácio de Souza - <http://lattes.cnpq.br/8305270225089632> - <https://orcid.org/0000-0001-5862-4674>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 29/09/2026.

VITILIGO: NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS BASEADAS NA FISIOPATOLOGIA IMUNOLÓGICA

VITILIGO: NEW THERAPEUTIC APPROACHES BASED ON IMMUNE PATHOPHYSIOLOGY

JÚLLIA AQUINO DA SILVA¹, WALDEMAR NUNES DA SILVA QUEIROZ NETO¹, DANIELLE DE OLIVEIRA TEIXEIRA²,
ANA CLARA DOS SANTOS SOUZA², GUILHERME HOLANDA BEZERRA³

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.
2. Graduando em Medicina na Faculdade Morgana Potrich, Mineiros/GO, Brasil.
3. Médico Dermatologista. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

O vitiligo é uma doença cutânea autoimune crônica caracterizada pela destruição progressiva de melanócitos, gerando profundo impacto psicossocial. Historicamente desafiador, o manejo terapêutico tem sido revolucionado pelas recentes descobertas no campo da fisiopatologia imunológica, na medida em que a doença é mediada por células T CD8+ citotóxicas autorreativas e pela via de sinalização das Janus Quinases e Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição (JAK/STAT), ativada pelo interferon-gama (IFN- γ). Diante disso, a presente revisão objetivou analisar as novas abordagens terapêuticas baseadas nessa fisiopatologia imunológica, abrangendo estudos de 2016 a 2026 selecionados nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane e Web of Science. Os achados demonstram que o reconhecimento da via JAK/STAT viabilizou o desenvolvimento de imunomoduladores direcionados com resultados bastante promissores. O ruxolitinibe tópico destaca-se como o primeiro medicamento inibidor de JAK aprovado para o tratamento do vitiligo, apresentando repigmentação consistente e clinicamente significativa, particularmente em lesões faciais. Paralelamente, inibidores de JAK sistêmicos, como baricitinibe, ritlecitinibe e upadacitinibe, evidenciam resultados clínicos promissores, com efeitos sinérgicos ainda mais notáveis quando combinados à fototerapia. Terapias biológicas e células-tronco mesenquimais também despontam como alternativas emergentes. Conclui-se que a transição de tratamentos empíricos para intervenções direcionadas à fisiopatologia da doença representa um avanço transformador no tratamento do vitiligo. Contudo, persistem lacunas na evidência clínica, especialmente em relação aos resultados de longo prazo e populações pediátricas, demandando a realização e aprofundamento de novas pesquisas, sobretudo focadas na identificação de biomarcadores e na eliminação das células T de memória residentes, de modo a prevenir recidivas a longo prazo.

Palavras-chave: Dermatologia. Fatores Imunológicos. Imunomodulação. Inibidores de Janus Quinases. Vitiligo.

ABSTRACT

Vitiligo is a chronic autoimmune skin disease characterized by the progressive destruction of melanocytes, resulting in a profound psychosocial impact. Historically challenging, therapeutic management has been revolutionized by recent discoveries in the field of immune pathophysiology, as the disease is mediated by autoreactive cytotoxic CD8+ T cells and the Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK/STAT) signaling pathway, activated by interferon-gamma (IFN- γ). Therefore, the present literature review aimed to analyze new therapeutic approaches based on this immune pathophysiology, encompassing studies from 2016 to 2026 selected from the PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane, and Web of Science databases. The findings demonstrate that the recognition of the JAK/STAT pathway has enabled the development of targeted immunomodulators with highly promising results. Topical ruxolitinib stands out as the first JAK inhibitor drug approved for the treatment of vitiligo, showing consistent and clinically significant repigmentation, particularly in facial lesions. Concurrently, systemic JAK inhibitors, such as baricitinib, ritlecitinib, and upadacitinib, show promising clinical results, with even more notable synergistic effects when combined with phototherapy. Biological therapies and mesenchymal stem cells are also emerging as viable alternatives. It is concluded that the transition from empirical treatments to interventions targeted at the pathophysiology of the disease represents a transformative advancement in the treatment of vitiligo. However, gaps in clinical evidence persist, especially regarding long-term outcomes and pediatric populations, demanding the need for further and deeper research, primarily focused on identifying biomarkers and eliminating resident memory T cells, in order to prevent long-term relapses.

Keywords: Dermatology. Immunological Factors. Immunomodulation. Janus Kinase Inhibitors. Vitiligo.

INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença cutânea autoimune crônica caracterizada pela destruição progressiva de melanócitos, resultando em manchas despigmentadas visíveis na pele. Afeta aproximadamente 0,5% a 2,0% da população mundial, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes devido ao comprometimento psicossocial associado.¹

Embora não comprometa a expectativa de vida, o vitiligo impõe um impacto psicossocial profundo, com mais da metade dos pacientes apresentando sintomas depressivos moderados a graves e elevadas taxas de ansiedade diagnosticada.² O comprometimento da qualidade de vida é particularmente acentuado em pacientes com lesões faciais ou em mãos, maior extensão de superfície corporal acometida e fototipos de pele mais escuros.^{2,3}

Historicamente, o manejo terapêutico do vitiligo tem sido desafiador. As opções convencionais incluem corticosteroides tópicos e sistêmicos, inibidores de calcineurina e fototerapia com ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB).⁴⁻⁶ No entanto, muitos pacientes, particularmente aqueles com doença extensa ou refratária, não conseguem alcançar repigmentação satisfatória ou duradoura.⁴ O curso clínico ainda é complicado por altas taxas de recidiva e respostas heterogêneas ao tratamento em diferentes localizações anatômicas.⁴

Nas últimas duas décadas, significativos avanços na compreensão da fisiopatologia imunológica do vitiligo transformaram o panorama terapêutico.⁷⁻⁹

Estudos demonstraram que a doença é mediada por linfócitos T CD8+ citotóxicos autorreativos que destroem melanócitos através da produção local de interferon-gama (IFN- γ), citocina central que

ativa a via de sinalização Janus quinase/transdutores de sinal e ativadores de transcrição (JAK/STAT).⁸⁻¹⁰ Nesse sentido, essa via promove a secreção de quimiocinas que recrutam células T para a pele, perpetuando um ciclo inflamatório autossustentado.^{8,10} Adicionalmente, as células T de memória residentes na epiderme são responsáveis pela recidiva da doença após interrupção do tratamento.⁸

Nesse contexto, o reconhecimento da via JAK/STAT como mecanismo central na destruição melanocítica abriu caminho para o desenvolvimento de terapias direcionadas.^{4,5,9} Os inibidores de JAK emergiram como estratégia terapêutica promissora, com o ruxolitinibe tópico (inibidor de JAK1/JAK2) tornando-se o primeiro medicamento aprovado especificamente para repigmentação no vitiligo.^{4,10,11} Ensaios clínicos de fase III demonstraram repigmentação clinicamente significativa, particularmente em lesões faciais.¹⁰ Por sua vez, inibidores orais de JAK, incluindo ritlecitinibe, upadacitinibe e povorcitinibe, encontram-se em ensaios clínicos de fase II e III, com resultados promissores em monoterapia ou combinados com fototerapia.^{1,4,5}

Diante dos recentes avanços na compreensão da fisiopatologia imunológica do vitiligo, particularmente do papel da via JAK/STAT, das citocinas pró-inflamatórias e das células T autorreativas na destruição melanocítica, novas estratégias terapêuticas direcionadas vêm sendo desenvolvidas e incorporadas à prática clínica. Apesar do crescente número de estudos sobre essas abordagens, ainda existe a necessidade de integrar criticamente as evidências relacionadas aos mecanismos imunológicos da doença e aos resultados clínicos das terapias emergentes. Nesse contexto, a presente revisão reúne e analisa as evidências científicas mais recentes acerca das novas abordagens terapêuticas para o vitiligo, com ênfase nos inibidores de JAK e em outras estratégias imunomoduladoras promissoras, discutindo suas perspectivas, limitações e potenciais aplicações no manejo contemporâneo da doença.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Analisar as evidências científicas disponíveis sobre as novas abordagens terapêuticas para o vitiligo fundamentadas na compreensão da fisiopatologia imunológica da doença, com ênfase nos inibidores de Janus quinases (JAK) e em outras estratégias imunomoduladoras emergentes, com base em estudos publicados entre 2016 e 2026.

Objetivos específicos:

1. Descrever os mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese do vitiligo, com destaque para a via JAK/STAT e o papel das células T CD8+ citotóxicas e do IFN- γ .
2. Avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de JAK tópicos e sistêmicos no tratamento do vitiligo, com base em ensaios clínicos randomizados e controlados.
3. Identificar outras terapias imunomoduladoras emergentes e seu potencial terapêutico no manejo do vitiligo.
4. Discutir as perspectivas futuras e os desafios no desenvolvimento de tratamentos direcionados para o vitiligo.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi conduzida por meio de busca estruturada da literatura nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e Web of Science, abrangendo o período de janeiro de 2016 a maio de 2026. A estratégia de busca utilizou os seguintes termos em combinação: ("vitiligo") AND ("JAK inhibitors" OR "Janus kinase inhibitors" OR "ruxolitinib" OR "baricitinib" OR "tofacitinib" OR "upadacitinib" OR "ritlecitinib" OR "povorcitinib") AND ("treatment" OR "therapy" OR "repigmentation") AND ("immunopathogenesis" OR "interferon-gamma" OR "IFN-gamma" OR "JAK-STAT pathway" OR "CD8 T cells" OR "CXCL10" OR "autoimmune"). Adicionalmente, foram consultadas as listas de referências dos artigos selecionados para identificação de estudos complementares relevantes.

Os critérios de inclusão foram:

- (a) ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises, diretrizes clínicas e estudos de fase II e III publicados entre 2016 e 2026;
- (b) publicações em inglês e português;
- (c) estudos que abordassem a fisiopatologia imunológica do vitiligo, com foco na via JAK/STAT e mecanismos mediados por células T;
- (d) estudos sobre terapias imunomoduladoras emergentes;
- (e) revisões sistemáticas e meta-análises sobre tratamento do vitiligo;
- (f) diretrizes de consenso internacional para manejo do vitiligo;
- (g) estudos sobre biomarcadores e mecanismos de recidiva.

Por sua vez, os critérios de exclusão abrangeram:

- (a) artigos publicados antes de 2016;
- (b) relatos de caso isolados sem relevância para a compreensão dos mecanismos terapêuticos;
- (c) estudos em modelos animais sem correlação clínica;
- (d) artigos que não abordassem especificamente a relação entre fisiopatologia imunológica e abordagens terapêuticas;
- (e) estudos duplicados, retratados ou com metodologia inadequada.

A seleção inicial foi baseada na leitura de títulos e resumos. Os artigos potencialmente relevantes foram recuperados na íntegra e avaliados quanto à elegibilidade. Foram priorizados ensaios clínicos de fase II e III, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes de consenso internacional. A extração de dados focou em: mecanismos fisiopatológicos, agentes terapêuticos investigados, desenho do estudo, população estudada, desfechos de eficácia (incluindo índices de repigmentação como o F-VASI - do inglês *Facial Vitiligo Area Scoring Index* ou Índice de Pontuação da Área de Vitiligo Facial - e o T-VASI - do inglês *Total Body Vitiligo Area Scoring Index* ou Índice de Pontuação da Área de Vitiligo Total), perfil de segurança e tolerabilidade, e principais conclusões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia Imunológica do Vitiligo e a Via Jak/Stat

A compreensão moderna da fisiopatologia do vitiligo estabelece a doença como um distúrbio autoimune

mediado por células T CD8+ citotóxicas que destroem melanócitos.^{7,8,12} A predisposição genética e a vulnerabilidade aumentada dos melanócitos a estressores levam a uma resposta imune específica contra esses melanócitos, associada a uma assinatura imunológica mediada por interferon-gama.¹³

O IFN- γ desempenha um papel central na patogênese do vitiligo, sinalizando através da via JAK-STAT.¹⁰ Essa via é ativada por citocinas-chave, incluindo IFN- γ e Interleucina 15 (IL-15), que sustentam a infiltração de células T citotóxicas e a apoptose de melanócitos.⁴ Os queratinócitos detectam o IFN- γ nas lesões de vitiligo e são os principais produtores de Monocina Induzida por Interferon-gama (do inglês *Monokine Induced by Gamma interferon* ou CXCL9) e Proteína 10 Induzida por Interferon-gama (do inglês *Interferon gamma-induced protein 10* ou CXCL10), quimiocinas que promovem o recrutamento de células T.¹⁴ Esse processo cria um ciclo de retroalimentação positiva: células T CD8+ autorreativas engajam melanócitos e promovem a progressão da doença através da produção local de IFN- γ , e as quimiocinas induzidas por IFN- γ são então secretadas pelos queratinócitos circundantes para recrutar ainda mais células T para a pele.⁸

Além disso, os inibidores de JAK têm como alvo a via pela qual as células T de memória residentes tornam-se dependentes de IL-15 para sua sobrevivência à medida que estabelecem residência na epiderme.¹ Essas células autorreativas são justamente as responsáveis pela recidiva da doença após a interrupção dos tratamentos. Diante disso, as novas estratégias terapêuticas focam exatamente na eliminação dessas células para promover um benefício duradouro.⁸

Ademais, novos estudos sugerem que a resposta imune no vitiligo não está restrita ao IFN- γ , mas pode estar associada a uma resposta imune tipo 2, evidenciada pelo aumento da produção de IL-13.¹ Essa complexidade imunológica destaca a necessidade de abordagens terapêuticas que possam modular múltiplas vias inflamatórias.

Inibidores de Jak Tópicos: Ruxolitinibe

O ruxolitinibe tópico representa o primeiro inibidor de JAK aprovado para o tratamento do vitiligo.^{4,10,13} Como inibidor de JAK1 e JAK2, o ruxolitinibe em creme demonstrou eficácia consistente e clinicamente significativa em ensaios clínicos de fase 2 e 3.^{10,14}

Especificamente no estudo de fase II randomizado e controlado, o ruxolitinibe em creme resultou em repigmentação ao longo de 52 semanas em adultos com vitiligo.¹⁴ Entre os pacientes que aplicaram creme de ruxolitinibe a 1,5% duas vezes ao dia, 45% tiveram pelo menos 50% de melhora em relação ao valor basal no Índice de Pontuação de Área de Vitiligo Facial (F-VASI) na semana 24 (desfecho primário), e 30% tiveram uma diminuição de pelo menos 75%, com melhora contínua até a semana 52.¹⁰

Adicionalmente, 45% dos pacientes com área de superfície corporal total basal de 20% ou menos (e que, portanto, poderiam tratar toda a pele despigmentada) que receberam creme de ruxolitinibe a 1,5% duas vezes ao dia obtiveram 50% ou mais de melhora em relação ao valor basal no Índice de Pontuação de Área de Vitiligo Total (T-VASI50; avaliação corporal total, incluindo a face) na semana 52.¹⁴

Dois ensaios clínicos de fase III (*Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 1 e Study 2 - TRuE-V1 e TRuE-V2*) foram conduzidos em adolescentes e adultos com vitiligo não segmentar.¹⁰ Esses estudos confirmaram a eficácia do ruxolitinibe tópico, demonstrando repigmentação consistente e clinicamente significativa, particularmente em lesões faciais.^{4,10}

O perfil de segurança do ruxolitinibe tópico é favorável, com reações no local de aplicação sendo raras durante o tratamento.¹⁴ Os agentes tópicos são geralmente bem tolerados com absorção sistêmica mínima, tornando-os uma opção atraente para pacientes com doença localizada, especialmente envolvendo a face e menos de 10% da área de superfície corporal.^{1,4}

Além disso, o ruxolitinibe tópico está aprovado na Europa através da Agência Europeia de Medicamentos (do inglês *European Medicines Agency* - EMA) e nos Estados Unidos através da *Administração de Alimentos e Medicamentos* (do inglês *Food and Drug Administration* - FDA), para uso em adolescentes a partir de 12 anos e adultos com vitiligo não segmentar e envolvimento facial.¹³ Até o presente momento, a medicação ainda não foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para seu uso em solo brasileiro.

Inibidores de Jak Sistêmicos

Como terapia sistêmica, os inibidores de JAK orais podem ter vantagens sobre os tratamentos tópicos para estabilizar rapidamente a doença em pacientes com doença muito ativa e onde áreas maiores estão envolvidas.¹ Destacam-se:

- **Baricitinibe:** um ensaio clínico randomizado recente avaliou a combinação de baricitinibe e fototerapia em adultos com vitiligo ativo.¹ O baricitinibe, um inibidor de JAK1/JAK2, demonstrou benefício clínico no manejo do vitiligo, particularmente quando combinado com fototerapia NB-UVB.¹ Esse estudo destaca o potencial das terapias sistêmicas para pacientes com doença extensa ou rapidamente progressiva.

- **Ritlecitinibe:** o ritlecitinibe, um inibidor de JAK3/TEC (tirosina quinase expressa em carcinoma hepatocelular), mostrou eficácia promissora, seja como monoterapia ou em combinação com fototerapia NB-UVB.^{1,4} Ensaios clínicos de fase III em andamento devem definir ainda mais seu papel na prática clínica.⁴

- **Upadacitinibe e Povorcitinibe:** esses inibidores de JAK1 também demonstraram eficácia promissora em estudos clínicos.^{4,15} O upadacitinibe foi descrito em relatos anteriores por promover benefício clínico no manejo do vitiligo, e o povorcitinibe está sendo avaliado em ensaios clínicos de fase II e III.^{1,15}

- **Outros agentes:** tofacitinibe, abrocitinibe e outros inibidores de JAK estão atualmente sob investigação ou sendo usados *off-label* na prática clínica.^{1,4} Embora os inibidores de JAK demonstrem altas taxas de repigmentação, ótimos resultados podem levar vários meses a anos.⁹

Os inibidores de JAK exibem perfis de segurança variáveis dependendo da seletividade, formulação e dose.⁴ Enquanto os agentes tópicos são geralmente bem tolerados com absorção sistêmica mínima, os inibidores de JAK orais requerem monitoramento devido aos riscos potenciais de infecção, anormalidades hematológicas e eventos cardiovasculares.⁴

Combinação de Inibidores de Jak com Fototerapia

A influência da exposição ambiental aos raios ultravioletas (UV) na repigmentação em pacientes recebendo medicamentos imunomoduladores permanece amplamente inexplorada.⁹ No entanto, o efeito combinado da fototerapia com inibidores de JAK é impressionante e sugere que um tratamento imune direcionado ainda pode requerer estimulação adicional de melanócitos para repigmentação.⁹

Vários estudos demonstraram que a combinação de inibidores de JAK com fototerapia NB-UVB pode produzir resultados superiores em comparação com monoterapia.^{1,4,9} Essa abordagem

combinada permite tanto a supressão da resposta autoimune quanto a estimulação da proliferação e migração de melanócitos a partir de reservatórios foliculares.

Outras Terapias Imunomoduladoras Emergentes

Considerando os recentes avanços no entendimento fisiopatológico do vitiligo, uma série de outras terapias imunomoduladoras passaram a ser desenvolvidas e estudadas, destacando-se:

- **Terapias Biológicas:** anticorpos monoclonais direcionados a citocinas específicas estão sendo investigados para o tratamento do vitiligo.^{5,15} O anifrolumabe, um anticorpo monoclonal anti-interferon tipo I, está sendo avaliado em ensaios clínicos de fase II e III.¹⁵ No entanto, os resultados do tratamento com biológicos têm sido mais variados em comparação com os inibidores de JAK.⁵

- **Células-Tronco Mesenquimais (MSCs):** as MSCs regulam a secreção de citocinas e o equilíbrio de subconjuntos de células T, tornando-as uma opção promissora de tratamento baseado em células para doenças autoimunes.¹² A indução da imunomodulação mediada por MSCs é complexa e ocorre por mecanismos dependentes de contato e mediadores de vesículas extracelulares (EVs) solúveis, contendo vários fatores de crescimento e citocinas com efeitos anti-inflamatórios na resposta imune cutânea.¹² Embora promissoras, essas terapias ainda requerem estudos *in vitro* adicionais e pesquisas clínicas extensivas envolvendo uma população maior.⁵

- **Outras Abordagens:** procedimentos minimamente invasivos, como lasers fracionados ou microagulhamento, podem ajudar a alcançar o resultado de tratamento ideal quando usados adequadamente.¹⁶ Além disso, identificar estimulantes alternativos de melanócitos além da luz UV permanece crucial para o manejo futuro do vitiligo.⁹

Diretrizes de Consenso Internacional

A International Vitiligo Task Force, composta por 42 especialistas internacionais em vitiligo e quatro representantes de pacientes, desenvolveu em 2023 as recomendações de consenso mais abrangentes e atualizadas para o diagnóstico e manejo do vitiligo.^{6,17} Essas diretrizes representam um marco na padronização do tratamento global da doença, enfatizando a importância da tomada de decisão compartilhada entre médico e paciente, com explicações detalhadas sobre prognóstico e resultados terapêuticos esperados baseados no exame clínico.¹⁷

As diretrizes estabelecem que a avaliação da atividade da doença permanece como pedra angular na abordagem personalizada aos pacientes com vitiligo.¹⁷ O tratamento deve ser discutido considerando diferentes objetivos: estabilização da doença versus repigmentação, reconhecendo que vitiligo geralmente requer uma abordagem de longo prazo.¹⁷ A escolha do tratamento é individualizada com base na extensão da doença, estabilidade, custo, acessibilidade e resposta à terapia prévia.¹⁸

As recomendações resumem as evidências mais recentes sobre o uso de corticosteroides tópicos (TCS), inibidores de calcineurina tópicos (TCI) e inibidores de JAK tópicos (tJAKi).⁶ Os inibidores de calcineurina tópicos, particularmente tacrolimo, são recomendados como terapia de primeira linha para vitiligo em crianças, adolescentes e adultos jovens, com nível de evidência robusto (A1-A2, nível 1-2).¹⁹ O pimecrolimo também é suportado como terapia de primeira linha, embora com nível de evidência ligeiramente inferior ao tacrolimo (A2, nível 2).¹⁹ Por sua vez, o ruxolitinibe

creme 1,5%, conforme anteriormente abordado, surge como uma importante ferramenta em prol de uma repigmentação consistente e clinicamente significativa, particularmente em lesões faciais.⁴

Diretrizes do European Dermatology Forum e da Vitiligo Japanese Task Force recomendam terapias combinadas com fototerapia como tratamento de primeira linha para vitiligo.²⁰ O European Dermatology Forum recomenda NB-UVB, luz excimer combinada com corticosteroides tópicos ou imunomoduladores tópicos, enquanto a força-tarefa japonesa recomenda NB-UVB, fotoquimioterapia com UV-A combinada com corticosteroides tópicos ou análogos de vitamina D tópicos.²⁰

Nessa esteira, as diretrizes recomendam, na fase instável da doença, terapia agressiva com o objetivo de interromper a progressão, utilizando minipulso oral de baixa dose juntamente com terapia tópica padrão com esteroides, inibidores de calcineurina tópicos ou análogos de vitamina D3.¹⁸ A terapia de estabilização em alguns pacientes pode incluir outros agentes imunossupressores como metotrexato em baixa dose, azatioprina, ciclosporina ou micofenolato de mofetila.¹⁸ Os inibidores de JAK podem ser utilizados como terapia de estabilização.¹⁸

Adicionalmente, abordagens intervencionistas, incluindo terapias cirúrgicas, são apresentadas para indicações específicas, particularmente para lesões estáveis de vitiligo onde a terapia médica falha em causar repigmentação.^{6,18}

Desafios e Perspectivas Futuras

Apesar dos avanços significativos, persistem lacunas na evidência clínica, especialmente em relação aos resultados de longo prazo e populações pediátricas.⁷ A análise bibliométrica da pesquisa sobre tratamento do vitiligo de 2005 a 2025 revelou uma transição gradual de terapias tradicionais, como corticosteroides e fototerapia, para estratégias imunes direcionadas.⁷ A produção anual aumentou a uma taxa de crescimento composta de 7,27%, refletindo o interesse crescente nessa área.⁷

A recidiva da doença após a interrupção do tratamento permanece um desafio significativo.^{4,8} Novas estratégias terapêuticas focam na eliminação de células T de memória residentes autorreativas para promover um benefício duradouro.⁸ Diante disso, a identificação de biomarcadores preditivos de pacientes responsivos ao tratamento com inibidores de JAK seria de valor considerável e digna de investigação contínua.¹⁴

CONCLUSÃO

Os avanços na compreensão da fisiopatologia imunológica do vitiligo, especialmente o papel da via JAK/STAT e das células T CD8+ citotóxicas mediadas por IFN- γ , transformaram o entendimento da doença e possibilitaram o desenvolvimento de terapias alvo-dirigidas. Esse progresso representa uma mudança de paradigma no manejo do vitiligo, com a transição de abordagens empíricas para estratégias imunomoduladoras mais específicas.

Os inibidores de JAK, particularmente o ruxolitinibe tópico, destacam-se como a principal inovação terapêutica recente, demonstrando eficácia consistente na repigmentação, sobretudo em áreas faciais. Formulações sistêmicas e terapias combinadas com fototerapia NB-UVB também têm mostrado resultados promissores, embora ainda dependam de evidências de longo prazo para consolidação de sua eficácia e segurança.

Apesar dos avanços, permanecem alguns desafios importantes, incluindo a necessidade de

dados de longo prazo, identificação de biomarcadores preditivos de resposta e estratégias para prevenção de recidivas. O aprofundamento dessas questões será essencial para otimizar os resultados terapêuticos e consolidar as novas abordagens no tratamento do vitiligo.

REFERÊNCIAS

1. Seneschal J, Guyon M, Merhi R, Mazereeuw-Hautier J, Andreu N, Cazenave S, Ezzedine K, Passeron T, Boniface K. Combination of Baricitinib and Phototherapy in Adults With Active Vitiligo: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2025 [Citado em 5 Jun 2026]; 161(4): 375-82. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/10.1001/jamadermatol.2024.5737>. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.5737.
2. Bibeau K, Ezzedine K, Harris JE, van Geel N, Grimes P, Parsad D, Tulpule M, Gardner J, Valle Y, Matewa GT, LaFiura C, Lindley A, Ren H, Hamzavi IH. Mental Health and Psychosocial Quality-of-Life Burden Among Patients With Vitiligo: Findings From the Global VALIANT Study. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2023 [Citado em 5 Jun 2026]; 159(10): 1124-8. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/10.1001/jamadermatol.2023.2787>. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.2787.
3. Da Costa AF, Ashkanani H, Ferreira C, Torres T. Quality of Life Impairment in Vitiligo: A Comprehensive Review of Psychosocial and Clinical Determinants. *J Int Med Res* [Internet]. 2026 [Citado em 5 Jun 2026]; 54(5): 3000605261444465. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42082425/>. doi: 10.1177/03000605261444465.
4. Ferreira C, King B, Torres T. JAK Inhibitors for the Treatment of Vitiligo: Current Evidence and Emerging Therapeutic Potential. *Drugs* [Internet]. 2025 [Citado em 5 Jun 2026]; 10.1007/s40265-025-02246-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40996476/>. doi: 10.1007/s40265-025-02246-1.
5. Pala V, Ribero S, Quaglini P, Mastorino L. Updates on Potential Therapeutic Approaches for Vitiligo: Janus Kinase Inhibitors and Biologics. *J Clin Med* [Internet]. 2023 [Citado em 5 Jun 2026]; 12(23): 7486. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38068541/>. doi: 10.3390/jcm12237486.
6. Seneschal J, Speeckaert R, Taieb A, Wolkerstorfer A, Passeron T, Pandya AG, Lim HW, Ezzedine K, Zhou Y, Xiang F, Thng S, Tanemura A, Suzuki T, Rosmarin D, Rodrigues M, Raboobe N, Pliszewski G, Parsad D, Oiso N, Monteiro P, Meurant JM, Maquignon N, Lui H, Le Poole C, Leone G, Lee AY, Lan E, Katayama I, Huggins R, Oh SH, Harris JE, Hamzavi IH, Gupta S, Grimes P, Goh BK, Ghia D, Esmat S, Eleftheriadou V, Böhm M, Benzekri L, Bekkenk M, Bae JM, Alomar A, Abdallah M, Picardo M, van Geel N. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force-Part 2: Specific treatment recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venerol* [Internet]. 2023 [Citado em 5 Jun 2026]; 37(11): 2185-95. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37715487/>. doi: 10.1111/jdv.19450.
7. Luo L, He X, Shi Y. From Immunological Mechanisms to Targeted Therapies: A Bibliometric Analysis of Vitiligo Treatment Research (2005-2025). *Front Immunol* [Internet]. 2025 [Citado em 5 Jun 2026]; 16: 1733857. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41613115/>. doi: 10.3389/fimmu.2025.1733857.
8. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2020 [Citado em 5 Jun 2026]; 38: 621-48. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017656/>. doi: 10.1146/annurev-immunol-100919-023531.
9. Speeckaert R, Caelenberg EV, Belpaire A, Speeckaert MM, Geel NV. Vitiligo: From Pathogenesis to Treatment. *J Clin Med* [Internet]. 2024 [Citado em 5 Jun 2026]; 13(17): 5225. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39274437/>. doi: 10.3390/jcm13175225.
10. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, Lebwohl M, Ruer-Mulard M, Seneschal J, Wolkerstorfer A, Kornacki D, Sun K, Butler K, Ezzedine K, TRuE-V Study Group. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 [Citado em 5 Jun 2026]; 387(16): 1445-55. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118828>. doi: 10.1056/NEJMoa2118828.
11. Cunningham KN, Rosmarin D. Vitiligo Treatments: Review of Current Therapeutic Modalities and JAK Inhibitors. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2023 [Citado em 5 Jun 2026]; 24(2): 165-86. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36715849/>. doi: 10.1007/s40257-022-00752-6.
12. Chang WL, Lee WR, Kuo YC, Huang YH. Vitiligo: An Autoimmune Skin Disease and Its Immunomodulatory Therapeutic Intervention. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 [Citado em 5 Jun 2026]; 9: 797026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970551/>. doi: 10.3389/fcell.2021.797026.
13. Böhm M, Tanew A. Vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2025 [Citado em 5 Jun 2026]; 23(8): 968-87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40788636/>. doi: 10.1111/ddg.15706.
14. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, Butler K, Kuo F, Sun K, Ji T, Howell MD, Harris JE. Ruxolitinib Cream for Treatment of Vitiligo: A Randomised, Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet* [Internet]. 2020 [Citado em 5 Jun 2026]; 396(10244): 110-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653055/>. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30609-7.
15. Picone V, Coronella L, Scalvenzi M, Patruno C, Lizzi L, Cimmino M, Napolitano M. Potential Future Biologic Therapies for the Treatment of Vitiligo: Focus on Phase 2 and 3. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2025 [Citado em 5 Jun 2026]; 21(6): 711-21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40417830/>. doi: 10.1080/1744666X.2025.2512452.
16. Ju HJ, Bae JM. Bridging Molecular Mechanism and Clinical Practice in Vitiligo Treatment: An Updated Review. *Dermatology* [Internet]. 2024 [Citado em 5 Jun 2026]; 240(3): 474-

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

JÚLLIA AQUINO DA SILVA

Universidade Federal de Goiás - 5ª Avenida, s/n - Setor Leste Universitário, Goiânia - Goiás, Brasil.

E-mail: julliaaquino@discente.ufg.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Júlia Aquino da Silva - <http://lattes.cnpq.br/9548161918297239> - <https://orcid.org/0009-0003-6047-9770>

Waldemar Nunes da Silva Queiroz Neto - <http://lattes.cnpq.br/4624383858339020> - <https://orcid.org/0009-0002-6347-6607>

Danielle de Oliveira Teixeira - <http://lattes.cnpq.br/3033952679496099> - <https://orcid.org/0009-0009-2942-4134>

Ana Clara dos Santos Souza - <https://lattes.cnpq.br/9111002852751114> - <https://orcid.org/0009-0009-5624-8973>

Guilherme Holanda Bezerra - <http://lattes.cnpq.br/4592779056245805> - <https://orcid.org/0000-0003-0548-3243>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 14/10/2026.

