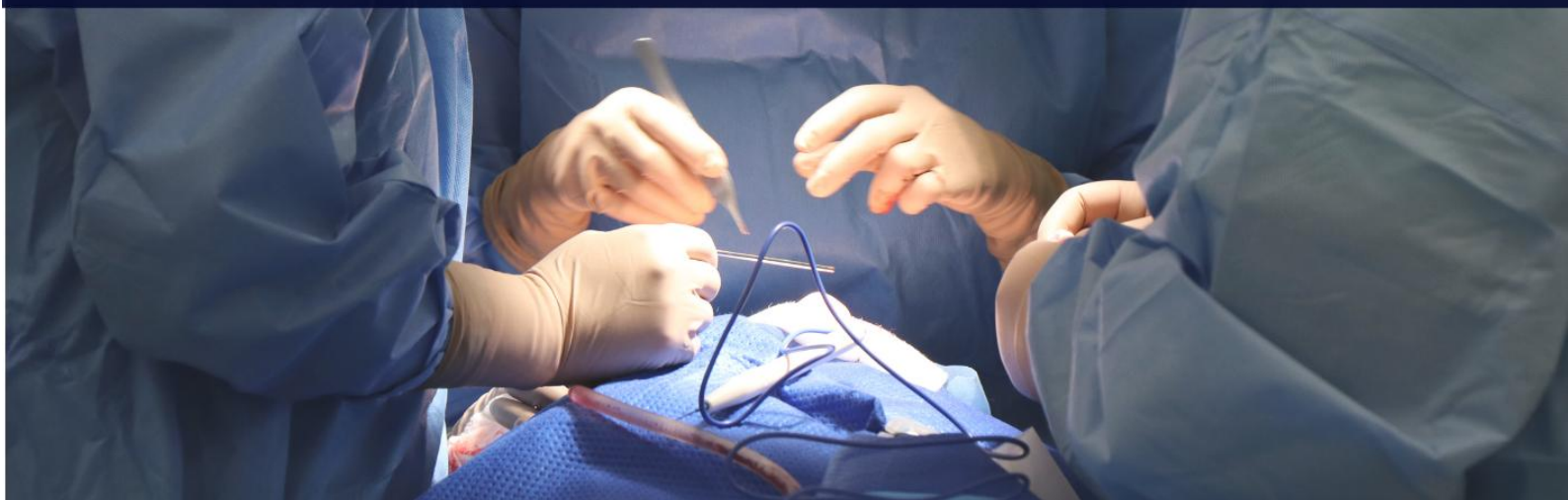




CIÊNCIAS DA SAÚDE

CIÊNCIA MÉDICA DO BÁSICO AO AVANÇADO

ORGANIZADORES
IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS
CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA

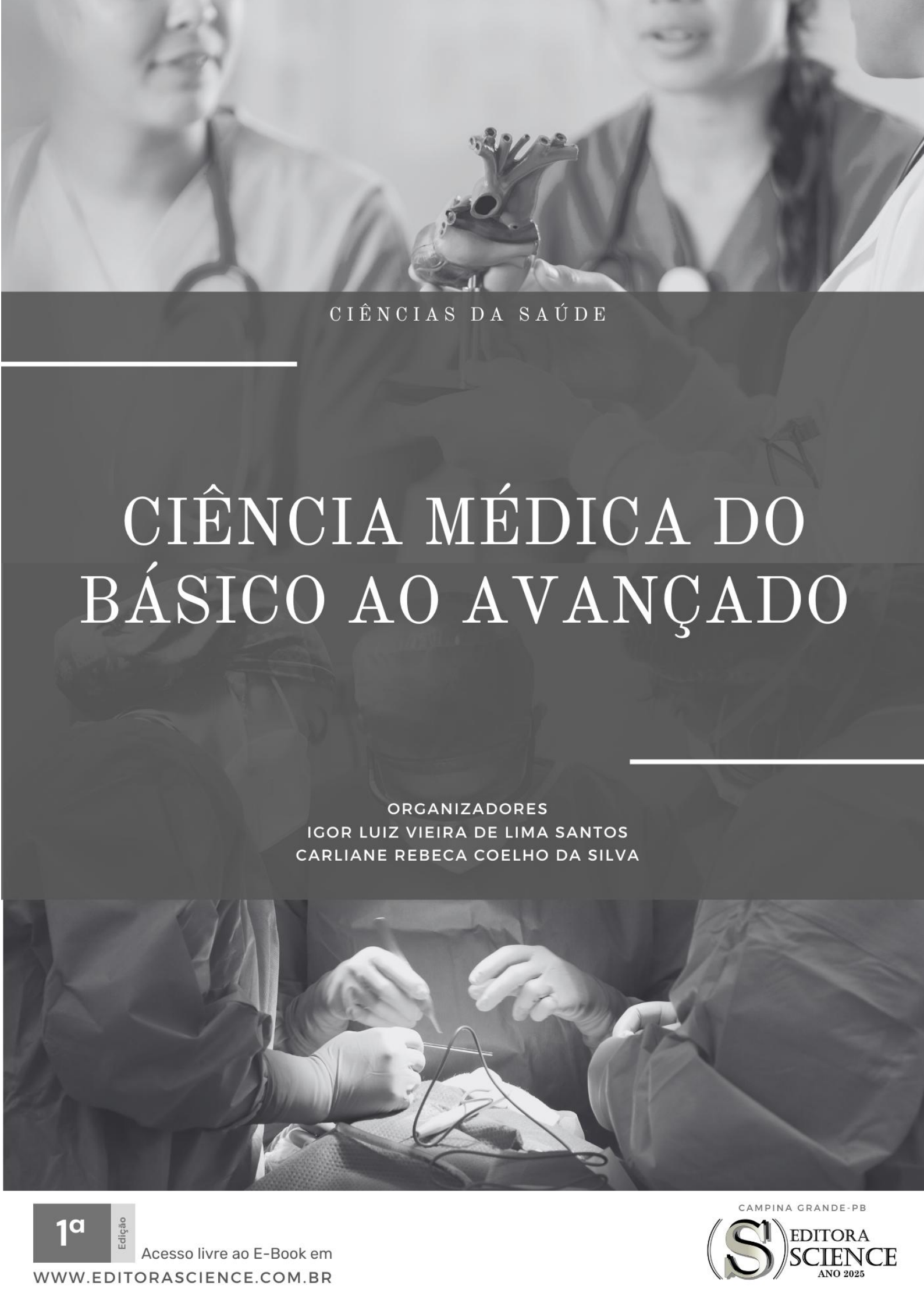


1ª

Edição

Acesso livre ao E-Book em
WWW.EDITORASCIENCE.COM.BR

 EDITORA
SCIENCE
ANO 2025



CIÊNCIAS DA SAÚDE

CIÊNCIA MÉDICA DO BÁSICO AO AVANÇADO

ORGANIZADORES
IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS
CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA

1ª

Edição

Acesso livre ao E-Book em
WWW.EDITORASCIENCE.COM.BR

CAMPINA GRANDE-PB
 EDITORA
SCIENCE
ANO 2025

Todos os Direitos Desta Edição Reservados à
© 2025 EDITORA SCIENCE
Av. Marechal Floriano Peixoto. 5000.
Campina Grande, PB, 58434-500.
CNPJ: 42.754.503/0001-00

REGISTRO CBL (Câmara Brasileira do Livro)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Ciência médica do básico ao avançado [livro
eletrônico] / organizadores Igor Luiz Vieira de
Lima Santos, Carliane Rebeca Coelho da Silva.
-- 1. ed. -- Campina Grande, PB : Ed. dos
Autores, 2025.
PDF

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-65-01-66977-9

1. Ciências médicas - Pesquisa I. Santos, Igor
Luiz Vieira de Lima. II. Silva, Carliane Rebeca
Coelho da.

25-298549.0

CDD-610
NLM-WB-100

Índices para catálogo sistemático:

1. Medicina 610

Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380



<https://doi.org/10.56001/25.9786501669779>

Para consulta na CBL acesse: <https://www.cbldados.org.br/isbn/pesquisa/>



Editora–Chefe

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Editores Organizadores

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Editoração e Diagramação

Corpo Técnico da Editora Science

Revisão Principal/Por Pares

Os Autores / Revisores *Ad Hoc* / Corpo Editorial / Organizadores

Revisão Final

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Programas Registrados de Design

©Canva Pro Registered Design



Copyright © 2025 Editora Science

Copyright Textual © 2025 Os autores

Copyright da Edição © 2025 Editora Science

Todos os Direitos e os Termos de Cessão de Direitos Autorais para esta edição foram cedidos à Editora Science pelos próprios autores.

Declaração de Direitos

Todos os direitos reservados.

Qualquer parte deste livro pode ser reproduzida, transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotocópia, microfilmagem, gravação ou de outra forma, desde que citada a fonte. Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Todos os artigos de autoria inédita, revisão, comentários, opiniões, resultados, conclusões ou recomendações são de inteira responsabilidade do(s) autor(es), e não refletem necessariamente as opiniões dos editores e/ou da empresa.

Para cópias impressas, para compras em massa e/ou informações sobre este e outros títulos da © Editora Science, entre em contato com a editora pelo telefone: Tel.: +55-83-991647953; E-mail: contato@editorascience.com ou editorascience@gmail.com

Siga nossas redes sociais fique por dentro das novidades e amplie o alcance dos nossos livros:

Facebook: <http://www.facebook.com/editorascience>

Instagram: <https://www.instagram.com/editorascience>

© 2025 EDITORA SCIENCE

Editora-Chefe:

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

Gerente Editorial:

PROF. DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

Conselho Editorial:

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

PROF. DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

DRA. LUCIANA AMARAL DE MASCENA COSTA (UFRPE)

PÓS-DRA. AYRLES FERNANDA BRANDÃO DA SILVA (UFCE)

Corpo Editorial:

DR. MARCUS VINICIUS PERALVA SANTOS (IFTO)

DR. RÔMULO ALVES DE OLIVEIRA (IFSE)

DRA. ROSEANNE SANTOS DE CARVALHO (IFSE)

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

DRA. FERNANDA MIGUEL DE ANDRADE (FMS)

DR. MILTON GONÇALVES DA SILVA JUNIOR (UNIARAGUAIA)

DRA. WELMA EMIDIO DA SILVA (FIS)

DRA. AYRLES FERNANDA BRANDÃO (UFCE)

DR. GABRIEL PARISOTTO (UNISUAM)

DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

ME. LÚCIA MAGNÓLIA ALBUQUERQUE SOARES DE CAMARGO (UNIFACISA)

DRA. LUCIANA AMARAL DE MASCENA COSTA (UFRPE)

ME. MARCELO SALVADOR CELESTINO (UNESP)

PÓS-DRA. ELIANA NAPOLEÃO COZENDEY DA SILVA (FIOCRUZ-ENSP)

DR. EDIGAR HENRIQUE VAZ DIAS (UFCAT)

DR. HENRIQUE MACIEL VIEIRA DE MORAES (UFRJ)

DR. CRISTIANO CUNHA COSTA (UFS)

MSC. DANIEL DA SILVA GOMES (UFPB)

DRA. FRANCIELI DE FATIMA MISSIO (UFSM)

DR. JOSÉ OLÍVIO LOPES VIEIRA JÚNIOR (UENF)

DRA. NARA HELENA TAVARES DA PONTE (UEAP)

DR. LUIZ ALEXANDRE VALADÃO DE SOUZA (SME-RJ)

PÓS-DRA. MICHELE APARECIDA CERQUEIRA RODRIGUES (UFLO)

PÓS-DR. MARCOS PEREIRA DOS SANTOS (FACUR)

LICENSE PUBLICATION DETAILS

Copyright © 2025 Editora Science

Copyright Notice

All content in this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license which permits copying, distribution, and adaptation of the work, provided the original work is properly cited and any changes from the original work are properly indicated. Any altered, transformed, or adapted form of the work may only be distributed under the same or similar license to this one.

© 2025 by Carliane Rebeca Coelho da Silva is licensed under Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International 



**Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 International
(CC BY-NC-ND 4.0)**

HOW CITE THIS BOOK:

NLM Citation

Santos ILVL, Silva CRC, editor. *Ciência Médica do Básico ao Avançado*. 1st ed. Campina Grande (PB): Editora Science; 2025.

APA Citation

Santos, I. L. V. L. & Silva, C. R. C. (Eds.). (2025). *Ciência Médica do Básico ao Avançado*. (1st ed.). Editora Science.

ABNT Brazilian Citation NBR 6023:2018

SANTOS, I. L. V. L.; SILVA, C. R. C. **Ciência Médica do Básico ao Avançado** 1. ed. Campina Grande: Editora Science, 2025.

WHERE ACCESS THIS BOOK:

www.editorascience.com.br/

Sumário

CAPÍTULO 1 **1**

DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL: ABORDAGENS ATUAIS E DESAFIOS NA PRÁTICA CLÍNICA **1**

PERINATAL HEMOLYTIC DISEASE: CURRENT APPROACHES AND CHALLENGES IN CLINICAL PRACTICE 1

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.01> **1**

Jéssica Vasconcelos de Lacerda Macêdo 1

Plínio Sérgio Costa Chapoval 1

Rayssa Mirelly Lopes 1

CAPÍTULO 2 **13**

DA NEURODEGENERAÇÃO À DOENÇA DE ALZHEIMER: CONHECER PARA COMPREENDER **13**

FROM NEURODEGENERATION TO ALZHEIMER'S DISEASE: KNOWING TO UNDERSTAND 13

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.02> **13**

Alércio da Silva Soutilha 13

Iara Souza Santos 13

Maria Victória Benites Rodrigues 13

Alex Santos Oliveira 13

Isabella Giunco Estigarribia 13

Emilha Uzum Papaya 14

Paola dos Santos da Rocha 14

Debora da Silva Baldivia 14

Helder Freitas dos Santos 14

Jaqueline Ferreira Campos 14

Edson Lucas dos Santos 14

Kely de Picoli Souza 14

CAPÍTULO 3 **30**

ASPECTOS MOLECULARES DA DOENÇA DE ALZHEIMER: DA TEORIA A PATOGÊNESE **30**

MOLECULAR ASPECTS OF ALZHEIMER'S DISEASE: FROM THEORY TO PATHOGENESIS 30

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.03> **30**

Alex Santos Oliveira 30

Alércio da Silva Soutilha 30

Maria Victória Benites Rodrigues 30

Matheus Henrique Franco Alves 30

Ígor Victor da Silva	30
Isabella Giunco Estigarribia	31
Emilha Uzum Papaya	31
Pedro Henrique Patrício Barbosa	31
Wellington Henrique Botelho	31
Helder Freitas dos Santos	31
Debora da Silva Baldivia	31
Paola dos Santos da Rocha	31
Edson Lucas dos Santos	31
Jaqueline Ferreira Campos	32
Kely de Picoli Souza	32

CAPÍTULO 4 **54**

SEGURANÇA COMPARATIVA NA RECONSTRUÇÃO AUTÓLOGA DE MAMA COM RETALHOS ABDOMINAIS: META-ANÁLISE DE RETALHOS DIEP VERSUS TRAM	54
COMPARATIVE SAFETY OF ABDOMINALLY BASED AUTOLOGOUS RECONSTRUCTION: A RANDOM-EFFECTS META-ANALYSIS OF DIEP VERSUS TRAM FLAPS	54
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.04	54
Donizete Junior Dalto	54
Ângela Cláudia Paixão Soares de Magalhães	54
Miguel Lucas Silva Valente	54

CAPÍTULO 5 **68**

CÂNCERES DE PELE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA A SAÚDE	68
SKIN CANCERS IN PRIMARY CARE	68
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.05	68
Vitória Rabello Nolli Granato	68
Lais Bernardes de Castro	68

CAPÍTULO 6 **79**

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO	79
<i>PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW</i>	79
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.06	79
AUTORES	79
AUTORES	79
AUTORES	79

SOBRE OS ORGANIZADORES DO LIVRO DADOS CNPQ: **81**

PREFÁCIO À 1ª EDIÇÃO

A ciência médica constitui um vasto campo de conhecimento que acompanha, desde os primórdios da história, o desejo humano de compreender a vida, a saúde e a doença. Do estudo das estruturas mais elementares às práticas clínicas mais sofisticadas, a medicina se reinventa a cada geração, guiada pela inovação, pelo rigor científico e pelo compromisso com o cuidado ao ser humano.

O livro *Ciência Médica: Do Básico ao Avançado* nasce com o objetivo de reunir esse percurso de forma clara, didática e atualizada. Sua proposta é oferecer um panorama abrangente que transita entre fundamentos essenciais da medicina e os avanços mais recentes, proporcionando ao leitor uma experiência de aprendizado gradual, consistente e enriquecedora.

Destinado a estudantes, profissionais da saúde e pesquisadores, este livro apresenta conteúdos que abordam desde as bases anatômicas, fisiológicas e bioquímicas até os principais desafios diagnósticos e terapêuticos da prática contemporânea. Ao longo dos capítulos, destaca-se a articulação entre teoria e prática, permitindo que o leitor compreenda não apenas os conceitos, mas também suas aplicações concretas no cuidado em saúde.

A clareza da linguagem, somada ao rigor científico e à experiência dos autores, transforma esta obra em uma referência indispensável para quem busca aprofundar-se na medicina. Que este livro seja, portanto, uma fonte de inspiração, reflexão e aprendizado, estimulando a curiosidade e a dedicação de todos que se aventuram no universo médico.

Boa Leitura
Os Organizadores

CAPÍTULO 1

DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL: ABORDAGENS ATUAIS E DESAFIOS NA PRÁTICA CLÍNICA

PERINATAL HEMOLYTIC DISEASE: CURRENT APPROACHES AND CHALLENGES IN CLINICAL PRACTICE

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.01>

Submetido em: 21/07/2025

Revisado em: 22/08/2025

Publicado em: 03/09/2025

Jéssica Vasconcelos de Lacerda Macêdo

Autarquia de Ensino Superior de Garanhuns, Departamento de Medicina, Garanhuns-PE

<http://lattes.cnpq.br/9206774677463066>

Plínio Sérgio Costa Chapoval

Autarquia de Ensino Superior de Garanhuns, Departamento de Medicina, Garanhuns-PE

<http://lattes.cnpq.br/3019341353634962>

Rayssa Mirelly Lopes

Autarquia de Ensino Superior de Garanhuns, Departamento de Medicina, Garanhuns-PE

<http://lattes.cnpq.br/8751148621941074>

Resumo

A Doença Hemolítica Perinatal (DHP) continua sendo um desafio clínico relevante, especialmente em contextos de atenção pré-natal com limitações diagnósticas e terapêuticas. Resultante da aloimunização materno-fetal, a DHP caracteriza-se pela destruição dos eritrócitos fetais por anticorpos maternos, com destaque para o sistema Rh, especialmente o antígeno D. A resposta imunológica desencadeia anemia fetal, hidropisia e hiperbilirrubinemia, podendo causar complicações neurológicas severas, como kernicterus. Este capítulo aborda os mecanismos imunopatológicos da DHP, suas manifestações clínicas, estratégias diagnósticas e intervenções terapêuticas atuais. Métodos como a dopplervelocimetria da artéria cerebral média e a tipagem fetal por DNA livre são essenciais para o monitoramento da gravidade e tomada de decisão clínica. A profilaxia com imunoglobulina anti-D representa um dos maiores avanços na prevenção da DHP, reduzindo drasticamente a incidência de casos graves em populações Rh-negativas. Apesar dos progressos, persistem desafios importantes, como falhas na triagem imunológica, acesso desigual a tecnologias e escassez de centros especializados. A superação dessas barreiras demanda políticas públicas eficazes, capacitação profissional contínua e maior integração entre os níveis de atenção à saúde. O estudo

reafirma a importância do diagnóstico precoce, da monitorização fetal adequada e da implementação de estratégias preventivas como pilares fundamentais para o manejo seguro e equitativo da DHP na prática clínica contemporânea.

Palavras-Chave: Doença Hemolítica Perinatal, Aloimunização Rh, Imunoprofilaxia anti-D.

Abstract

Perinatal hemolytic disease (PHD) remains a significant clinical challenge, especially in prenatal care settings with limited diagnostic and therapeutic options. Resulting from maternal-fetal alloimmunization, PHD is characterized by the destruction of fetal erythrocytes by maternal antibodies, particularly those targeting the Rh system, especially the D antigen. The immune response triggers fetal anemia, hydrops, and hyperbilirubinemia, potentially causing severe neurological complications such as kernicterus. This chapter discusses the immunopathological mechanisms of PHD, its clinical manifestations, diagnostic strategies, and current therapeutic interventions. Methods such as middle cerebral artery Doppler velocimetry and fetal DNA typing are essential for monitoring severity and clinical decision-making. Prophylaxis with anti-D immunoglobulin represents one of the greatest advances in PHD prevention, drastically reducing the incidence of severe cases in Rh-negative populations. Despite progress, significant challenges remain, such as gaps in immunological screening, unequal access to technologies, and a shortage of specialized centers. Overcoming these barriers requires effective public policies, ongoing professional training, and greater integration between levels of health care. The study reaffirms the importance of early diagnosis, adequate fetal monitoring, and the implementation of preventive strategies as fundamental pillars for the safe and equitable management of DPH in contemporary clinical practice.

Keywords: Perinatal Hemolytic Disease, Rh Alloimmunization, Anti-D Immunoprophylaxis.

Introdução

A Doença Hemolítica Perinatal (DHP) permanece, ainda hoje, como um dos principais desafios da prática clínica obstétrica e neonatal, impactando significativamente o curso da gestação e os desfechos neonatais, sobretudo nos casos em que não é diagnosticada ou manejada precocemente (Cianciarullo, Ceccon & Vaz, 2003; Novaretti *et al.*, 2002).

Apesar dos avanços nas estratégias de triagem imunológica, no uso profilático da imunoglobulina anti-D e nos métodos modernos de monitoramento fetal, a DHP continua exercendo considerável impacto sobre a saúde materno-infantil — especialmente em contextos com infraestrutura laboratorial precária, escassez de recursos tecnológicos e barreiras no acesso a serviços especializados (Paiva *et al.*, 2024; Vicioli, 2020).

A DHP é caracterizada pela destruição dos eritrócitos fetais mediada por anticorpos maternos, geralmente produzidos em resposta à aloimunização contra o antígeno RhD. Quando não identificada e tratada em tempo hábil, essa resposta imunológica pode desencadear complicações graves, como anemia fetal severa, hidropisia fetal e, nos casos mais críticos, óbito intrauterino (Novaretti *et al.*, 2002).

Diante desse cenário, torna-se essencial a realização de testes imuno-hematológicos, como a triagem de anticorpos irregulares e o teste da antiglobulina humana (Coombs), que permitem a detecção precoce da sensibilização materna. Destaca-se, também, o papel complementar do teste de eluição ácida no diagnóstico, contribuindo para intervenções mais seguras, precoces e direcionadas (Cianciarullo, Ceccon & Vaz, 2003).

Paralelamente, os avanços recentes nas práticas laboratoriais e terapêuticas têm ampliado as possibilidades de cuidado, com destaque para a monitorização da anemia fetal por meio do Doppler da artéria cerebral média e para a realização de transfusões intrauterinas — intervenções que se mostraram fundamentais na redução das complicações fetais (Paiva *et al.*, 2024; Jaramillo Bolívar & Canaval Erazo, 2022). Ainda assim, persistem desafios significativos, como a ausência de padronização nacional na qualidade dos reagentes utilizados, falhas na aplicação universal da imunoprofilaxia anti-D e lacunas importantes na formação de profissionais, tanto na atenção básica quanto nos serviços especializados (Novaretti *et al.*, 2002; Vicioli, 2020).

Nesse contexto, é fundamental que os profissionais de saúde compreendam, de forma ampla e integrada, não apenas os mecanismos fisiopatológicos da DHP, mas também os múltiplos fatores práticos, éticos, sociais e organizacionais que influenciam diretamente seu diagnóstico, acompanhamento e tratamento. A relevância deste estudo justifica-se, portanto, tanto pela dimensão clínica — ao discutir estratégias que promovam o bem-estar materno e fetal — quanto pela perspectiva científica e social, ao evidenciar a necessidade de integração entre ciência, diagnóstico laboratorial e equidade no acesso ao cuidado especializado.

De modo geral, este estudo tem como objetivo principal analisar a importância do diagnóstico precoce, da monitorização fetal e da profilaxia da DHP à luz das abordagens clínicas e laboratoriais mais atuais. Especificamente, propõe-se: (1) descrever os mecanismos imunopatológicos relacionados à aloimunização; (2) apresentar os principais métodos diagnósticos e estratégias de intervenção clínica; e (3) refletir sobre os desafios enfrentados na prática clínica e as possibilidades de aprimoramento na prevenção e no manejo da DHP.

Fisiopatologia da Doença Hemolítica Perinatal e o Papel Central do Sistema Rh

A DHP é uma condição imunológica causada pela aloimunização materno-fetal, na qual o sistema imunológico da gestante reconhece como estranhas as hemácias fetais, levando à produção de anticorpos específicos que atravessam a placenta e destroem os eritrócitos do feto (Das, 2019; Jackson & Baker, 2021; Machado & Barini, 2006).

O principal agente etiológico é o antígeno D do sistema Rh, cuja presença ou ausência determina a tipagem sanguínea Rh-positiva ou Rh-negativa, respectivamente. Segundo a nomenclatura Fisher-Race, o sistema Rh compreende os antígenos C, c, D, E e e, sendo o antígeno D o mais imunogênico e clinicamente relevante. Além das formas mais comuns, existem variantes como Cw e Du (D fraco), que também podem induzir resposta imune em determinadas circunstâncias (Rosenkrans *et al.*, 2023).

A aloimunização ocorre quando hemácias fetais Rh-positivas, herdadas do pai, entram na circulação de uma gestante Rh-negativa. Essa passagem pode ocorrer durante o parto, em traumas abdominais, procedimentos invasivos (como amniocentese), ou até mesmo em microtransfusões silenciosas ao longo da gestação (Myle & Al-Khattabi, 2021).

No primeiro contato, o sistema imunológico materno produz anticorpos IgM, que não atravessam a placenta. Contudo, a sensibilização gera memória imunológica, e em gestações subsequentes a resposta imune é mais rápida e intensa, com produção de anticorpos IgG, capazes de ultrapassar a barreira placentária (De Winter *et al.*, 2023).

Esses anticorpos se ligam às hemácias fetais e induzem sua destruição pelo sistema retículo-endotelial, levando à anemia fetal progressiva. A gravidade do quadro é proporcional à concentração de anticorpos circulantes e ao volume da hemorragia feto-materna. Como resposta à anemia, há estímulo à eritropoiese extramedular — especialmente em fígado e baço — provocando hepatoesplenomegalia e presença de eritroblastos na circulação fetal (De Winter *et al.*, 2023; Hall *et al.*, 2025).

Em casos mais severos, a queda da hemoglobina fetal para valores inferiores a 7 g/dL abaixo da média gestacional pode desencadear hidropisia fetal, caracterizada por edema generalizado, derrames pleurais, pericárdicos e ascite (Heerema-Mckenney, 2021).

Outro importante aspecto fisiopatológico da DHP é a hiperbilirrubinemia. A destruição maciça das hemácias libera grandes quantidades de bilirrubina indireta (não

conjugada) na circulação fetal. Durante a vida intrauterina, a placenta é responsável por eliminar esse pigmento. No entanto, após o nascimento, o fígado imaturo do recém-nascido assume essa função (Kemper *et al.*, 2022).

A enzima uridina difosfato-glicuronosiltransferase (UGT1A1), responsável pela conjugação da bilirrubina, ainda não é plenamente funcional, especialmente em prematuros, favorecendo o acúmulo de bilirrubina não conjugada. Isso pode levar a icterícia intensa e, nos casos mais graves, ao kernicterus — uma encefalopatia bilirrubínica resultante da deposição de bilirrubina no cérebro, especialmente nos núcleos da base, causando sequelas neurológicas permanentes (Hall *et al.*, 2025).

Apesar da predominância do sistema Rh, outros sistemas antigênicos, como Kell, Duffy, Kidd, MNSs e Diego, também podem provocar aloimunização e DHP, embora com menor frequência. A incompatibilidade ABO é comum, mas geralmente resulta em manifestações clínicas mais brandas (Ohto *et al.*, 2020).

O risco de sensibilização aumenta em situações que expõem a mãe a maior volume de sangue fetal, como abortamentos, traumas abdominais, procedimentos obstétricos invasivos e partos anteriores. A prevenção e o manejo adequado da aloimunização, especialmente através da administração profilática de imunoglobulina anti-D, são fundamentais para evitar a progressão para DHP em gestações futuras (Hall *et al.*, 2025; Dantas *et al.*, 2024).

Manifestações Clínicas

A DHP pode apresentar um amplo espectro clínico, que varia desde formas leves assintomáticas até quadros graves que ameaçam a vida fetal e neonatal. Nos casos iniciais ou mais brandos, observa-se anemia fetal leve, frequentemente detectada apenas em exames laboratoriais ou de imagem. Conforme a destruição eritrocitária se intensifica, surgem manifestações mais graves, como a anemia moderada associada à icterícia neonatal evidente, devido ao acúmulo de bilirrubina derivado da hemólise fetal (Yu *et al.*, 2023).

Quando o processo hemolítico é intenso, especialmente em contextos de isoimunização pelo sistema Rh, podem ocorrer hidropsia fetal — caracterizada por edema generalizado, derrames pleurais e pericárdicos, ascite e hepatoesplenomegalia — e insuficiência cardíaca fetal. Após o nascimento, os recém-nascidos afetados podem apresentar letargia, hepatosplenomegalia, taquipneia, sinais de insuficiência cardíaca e

intensa icterícia com elevação rápida da bilirrubina sérica, muitas vezes nas primeiras 24 horas de vida (Nath, 2008).

A hiperbilirrubinemia severa impõe risco de kernicterus, uma condição neurológica grave derivada da deposição de bilirrubina não conjugada no sistema nervoso central. Essa complicação é resultado da imaturidade hepática neonatal, que limita a conjugação e excreção da bilirrubina, e pela elevada carga hemolítica intrauterina. Ademais, o quadro pode incluir neutropenia e trombocitopenia no período neonatal, ocasionadas pela reação imune materna que afeta não apenas eritrócitos, mas também outras linhagens celulares (Ajmani, 2020).

Diferentemente da isoimunização por Rh, a incompatibilidade ABO tende a causar manifestações mais leves, geralmente limitadas a anemia discreta e icterícia moderada, raramente evoluindo para hidropsia ou kernicterus. Assim, o diagnóstico precoce, utilizando exames como Coombs, hemograma, reticulócitos, bilirrubina e ultrassonografia Doppler fetal, é essencial (Costa *et al.*, 2024).

Testes laboratoriais de diagnóstico e prevenção

O diagnóstico da DHP inicia-se já no pré-natal, com a triagem da gestante por meio da tipagem sanguínea (incluindo fator Rh) e pesquisa de anticorpos irregulares pelo teste de Coombs indireto. Este exame deve ser realizado idealmente na primeira consulta e repetido por volta da 28ª semana. Valores de título $\geq 1:16$ indicam risco aumentado de doença significativa, embora títulos baixos também possam demandar acompanhamento atento (De Oliveira Rodrigues *et al.*, 2024).

Nos casos de sensibilização confirmada, monitora-se o feto por meio da Dopplervelocimetria da artéria cerebral média (PVS-ACM). Uma velocidade sistólica acima de 1,5 vezes a mediana para a idade gestacional sinaliza anemia fetal moderada a grave. Esse método é atualmente considerado o padrão-ouro, substituindo práticas mais invasivas, como a análise do líquido amniótico via amniocentese (Sena *et al.*, 2023; Simetka *et al.*, 2014).

Além disso, a ultrassonografia fetal auxilia no diagnóstico de complicações avançadas, como hidropisia fetal, detectada pela presença de edema subcutâneo, derrames serosos (ascite, derrames pleurais ou pericárdico) e hepatoesplenomegalia. Tais sinais ultrassonográficos orientam a decisão sobre procedimentos invasivos, como cordocentese e transfusão intrauterina (Hall *et al.*, 2025).

A detecção do antígeno Rh fetal a partir de DNA livre em sangue materno possibilita descartar gestações em que o feto seja Rh-negativo, reduzindo a intervenção desnecessária. Para fetos Rh-positivos, o acompanhamento combina todos os achados: título de anticorpos maternos, dados do PVS-ACM, sinais ultrassonográficos e critérios de gravidade (ex.: hematócrito fetal < 30 %). Quando há quadro de anemia grave, o tratamento recomendado é a transfusão intravascular via cordão umbilical entre 18 e 34 semanas (Alves, 2022; Ziza, 2015).

O acompanhamento rigoroso de gestantes Rh-negativas é fundamental para a prevenção da Doença Hemolítica Perinatal. Contudo, sabe-se que muitas dessas mulheres não têm acesso a um pré-natal adequado, situação frequentemente agravada por barreiras socioeconômicas — como limitações financeiras, dificuldade de deslocamento e falta de informação — o que eleva o risco de complicações materno-fetais (De Haas *et al.*, 2014; Oliezer *et al.*, 2023).

Abordagens terapêuticas atuais

O tratamento da Doença Hemolítica Perinatal (DHP) é multidimensional e depende diretamente da gravidade do quadro hemolítico, da idade gestacional e da presença de sinais clínicos ou laboratoriais de sofrimento fetal (Brasil, 2022).

A principal estratégia no período intrauterino é a transfusão intrauterina de concentrado de hemácias compatíveis, realizada via cordocentese. Essa intervenção é indicada quando o Doppler da artéria cerebral média revela velocidade sistólica acima de 1,5 vezes a mediana para a idade gestacional, sugerindo anemia fetal moderada a grave. O objetivo é corrigir a anemia e prevenir a progressão para hidropisia fetal e óbito intrauterino. As transfusões podem ser seriadas a cada 2 a 4 semanas até que o feto atinja a maturidade pulmonar suficiente para o parto (Brasil, 2022; Zwiers *et al.*, 2017).

Após o nascimento, o foco terapêutico volta-se à redução da bilirrubina e à substituição das hemácias sensibilizadas. A fototerapia intensiva é a primeira linha de tratamento nos casos de hiperbilirrubinemia neonatal, promovendo a conversão da bilirrubina não conjugada em formas solúveis que podem ser excretadas sem necessidade de conjugação hepática. Quando os níveis de bilirrubina são perigosamente elevados ou não respondem à fototerapia, indica-se a exsanguíneo-transfusão, que permite a remoção rápida da bilirrubina circulante, dos anticorpos maternos e das hemácias hemolisadas. Além disso, a imunoglobulina intravenosa (IVIG) tem se mostrado eficaz na redução da

hemólise e da necessidade de exsanguíneo-transfusão, especialmente em casos de isoimunização Rh (Bicley, 2018; Sena, 2023; De Oliveira Rodrigues).

No período neonatal, o suporte clínico também pode envolver transfusões simples em caso de anemia persistente, além de monitoramento rigoroso da função hepática, neurológica e hematológica do recém-nascido. Em alguns casos, podem ocorrer neutropenia e trombocitopenia, exigindo acompanhamento e suporte adicional. O seguimento ambulatorial após a alta hospitalar é essencial para prevenir e identificar precocemente possíveis complicações neurológicas, como kernicterus, além de garantir que a anemia esteja sendo resolvida adequadamente (Costa *et al.*, 2024; Hall *et al.*, 2025).

A medida mais eficaz para evitar a DHP é a profilaxia com imunoglobulina anti-D, administrada a gestantes Rh-negativas não sensibilizadas. Essa profilaxia deve ser realizada entre 28 e 30 semanas de gestação e em até 72 horas após o parto de um feto Rh-positivo, bem como após abortamentos, traumas abdominais, amniocentese e outras situações de risco para hemorragia feto-materna. A ampla implementação dessa estratégia reduziu drasticamente a incidência de aloimunização e, conseqüentemente, de casos graves de DHP, sendo considerada um dos maiores avanços na prevenção de morbimortalidade perinatal imunológica (Dos Santos & Pinto, 2022; Sena, 2023).

Desafios Atuais e Perspectivas no Manejo da Doença Hemolítica Perinatal

A Doença Hemolítica Perinatal (DHP), especialmente aquela causada por isoimunização Rh, tornou-se uma condição rara em países que implementaram protocolos preventivos eficazes. Estudos recentes apontam que a introdução e ampliação do uso da imunoglobulina anti-D reduziram drasticamente a incidência da DHP por incompatibilidade Rh, evidenciando o impacto positivo das estratégias de prevenção bem estruturadas (Silva *et al.*, 2021).

Contudo, os casos relacionados a outras isoimunizações, como aquelas mediadas pelos sistemas Kell e ABO, continuam representando um desafio clínico relevante, tanto pelo potencial de gravidade quanto pela limitação de ferramentas preventivas específicas. O desenvolvimento e a disseminação da dopplervelocimetria da artéria cerebral média representaram um avanço significativo na monitorização da anemia fetal, permitindo a detecção precoce de casos graves e a realização oportuna de intervenções, como a transfusão intrauterina. Essa técnica, considerada padrão-ouro na atualidade, tem

contribuído para a melhora nos desfechos perinatais, com aumento da sobrevivência fetal em casos complexos (Oliveira & Santos, 2022).

No entanto, o acesso desigual a esse tipo de tecnologia diagnóstica e terapêutica ainda constitui um obstáculo importante, sobretudo em regiões de baixa complexidade. A escassez de centros de referência, bem como a carência de profissionais capacitados para realizar procedimentos altamente especializados, como a transfusão fetal, limita as opções terapêuticas e pode comprometer o prognóstico em populações mais vulneráveis (Moura et al., 2020).

Além disso, falhas na triagem imunológica durante o pré-natal e a descontinuidade do acompanhamento clínico da gestante e do recém-nascido podem dificultar o diagnóstico e o manejo oportuno da doença. Essas limitações evidenciam a importância de fortalecer políticas públicas de saúde perinatal, ampliar o acesso ao rastreamento imunológico e estruturar redes de atenção que garantam equidade na assistência.

Por fim, é imprescindível investir na formação contínua de profissionais de saúde, além de fomentar uma abordagem multidisciplinar e integrada, que contemple desde o rastreamento pré-natal até o seguimento pós-natal do neonato exposto à DHP. A redução das desigualdades no acesso, a padronização dos protocolos de atenção e o investimento em tecnologias acessíveis são pilares essenciais para aprimorar a prevenção, o manejo e o prognóstico dessa condição potencialmente grave, mas altamente tratável quando bem conduzida.

Referências

ALVES, Sueli Gomes Rocha Rodrigues. Doença hemolítica perinatal e suas principais ferramentas de diagnóstico laboratorial: uma revisão de literatura. 2022.

AJMANI, Pritam Singh. Hemolytic disease of the newborn. In: Immunohematology and Blood banking: Principles and Practice. Singapore: Springer Singapore, 2020. p. 103-117.

BICLEY, L. B. Propedêutica Médica. 12ª edição. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Cadernos de Atenção Básica, n. 32).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. *Manual de gestação de alto risco* [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 692 p. Il. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco_2022.pdf. Acesso em: 19 jul. 2025.

CAO, Ying et al. Advances in the prevention and management of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion Medicine Reviews*, Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 239–245, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2017.06.002>.

CIANCIARULLO, M. A.; CECCON, M. E. J.; VAZ, F. A. C. Prevalência de marcadores imuno-hematológicos em recém-nascidos ao nascimento e em suas respectivas mães e incidência de doença hemolítica numa maternidade de São Paulo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 45–53, jan. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000100033>.

COSTA, Cláudia et al. Doença hemolítica no feto e recém-nascido provocada por antígenos não-D do sistema Rh: Revisão Sistemática. *Proceedings of Research and Practice in Allied and Environmental Health*, v. 2, n. 2, p. 9-9, 2024.

DANTAS, Íris Letícia Santos et al. Doença hemolítica do feto e do recém nascido por aloimunização Rh: Uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 7, p. e3213746248-e3213746248, 2024.

DAS, Soumya. Hemolytic Disease of the Fetus. *Blood Groups*, v. 10, p. 25, 2019.

DE HAAS, M. et al. Anti-D prophylaxis: past, present and future. *Transfusion Medicine*, v. 24, n. 1, p. 1-7, 2014.

DE OLIVEIRA RODRIGUES, Mirelen Moura et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn—a perspective of immunohematology. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 46, p. S246-S257, 2024.

DE WINTER, Derek P. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 23, n. 1, p. 12, 2023.

DOS SANTOS, José Levy Silva; PINTO, Ana Paula Oliveira. Doença Hemolítica Perinatal. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 10, p. e10891-e10891, 2022.

FREITAS, Fernando et al. Avaliação do uso da dopplerfluxometria na anemia fetal por isoimunização Rh. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 31–36, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617441>.

HALL, Victoria; VADAKEKUT, Elsa S.; AVULAKUNTA, Indirapriya Darshini. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing, 2025.

HEEREMA-MCKENNEY, Amy. Erythroblastosis Fetalis, Hydrops Fetalis, and Transplacental Hemorrhage. *Benirschke's Pathology of the Human Placenta*, p. 633-667, 2021.

JACKSON, Melanie E.; BAKER, Jillian M. Hemolytic disease of the fetus and newborn: historical and current state. *Clinics in laboratory medicine*, v. 41, n. 1, p. 133-151, 2021.

JARAMILLO BOLÍVAR, C. D.; CANAVAL ERAZO, G. E. Contexto y dinámicas de atención prenatal para mujeres con violencia de pareja. *Revista Cuidarte*, Bucaramanga, v. 13, n. 2, e9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.15649/cuidarte.2118>.

KEMPER, Alex R. et al. Clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, v. 150, n. 3, p. e2022058859, 2022.

MACHADO, Isabela Nelly; BARINI, Ricardo. Doença hemolítica perinatal: aspectos atuais. *Revista de Ciências Médicas*, v. 15, n. 1, 2006.

MYLE, Akshay Kiran; AL-KHATTABI, Ghanim Hamid. Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, p. 491-498, 2021.

MOISE JR., Kenneth J. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, Philadelphia, v. 100, n. 3, p. 600–611, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02114-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02114-8).

MOURA, Camila R.; FONSECA, Laura S.; RIBEIRO, Ana C. Barreiras no acesso ao tratamento da doença hemolítica perinatal: desafios na atenção especializada. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v. 20, n. 4, p. 955–962, 2020.

NATH, Nidhi. A Study of Hemolytic Disease of Newborn Due to Rh Isoimmunization. 2008. Tese de Doutorado. Rajiv Gandhi University of Health Sciences (India).

NOVARETTI, M. C. Z.; BUENO, V. J.; DORLHIAC-LLACER, P. E.; CHAMONE, D. A. F. Controle de qualidade interno de reagentes em imunohematologia: aspectos práticos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São José do Rio Preto, v. 24, n. 4, p. 270–285, out. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842002000400005>.

OHTO, H.; DENOMME, G. A.; ITO, S.; ISHIDA, A.; NOLLET, K. E.; YASUDA, H. Three non-classical mechanisms for anemic disease of the fetus and newborn, based on maternal anti-Kell, anti-Ge3, anti-M, and anti-Jra cases. *Transfusion and Apheresis Science*, [S. l.], v. 59, n. 5, p. 102949, out. 2020. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102949. Acesso em: 18 jul. 2025.

OLIEZER, R. S.; ZANELLI, A. P. R. D.; SANTOS, F. L. S. Reflexo da profilaxia com imunoglobulina anti-d no perfil de aloimunização eritrocitária de doadoras de sangue RHD negativas no Hemocentro de Ribeirão Preto. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, p. S629-S630, 2023.

OLIVEIRA, Patrícia M.; SANTOS, Diego F. Avaliação da dopplervelocimetria da artéria cerebral média no diagnóstico da anemia fetal. *Arquivos de Medicina Fetal e Neonatal*, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 23–30, 2022.

PAIVA, L. B. S. et al. Doença hemolítica do feto e do recém-nascido por aloimunização Rh – inquirição narrativa. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, [S. l.], v. 46, p. S30–S31, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.052>.

ROSENKRANS, Daniel; ZUBAIR, Muhammad; DOYAL, Alexander. Rh Blood Group System. StatPearls, 2023.

SABINO, E. C. et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn: current trends in diagnosis and treatment. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 389–394, 2012. DOI: <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20120106>.

SENA, Gabriele Brum et al. Doença hemolítica do recém-nascido. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 23, n. 7, p. e13722-e13722, 2023.

SILVA, Juliana T. et al. Avanços na prevenção da doença hemolítica perinatal: impacto da imunoglobulina anti-D. *Jornal Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 43, n. 5, p. 377–383, 2021.

SIMETKA, Ondrej et al. Changes in middle cerebral artery velocimetry of fetuses diagnosed postnatally with mild or moderate hemolytic disease. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, v. 93, n. 10, p. 1059-1064, 2014.

VICIOLI, Laura Beatriz de Camargo. Doença hemolítica perinatal: uma revisão de literatura. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário Sagrado Coração – UNISAGRADO, Bauru. Disponível em: <https://repositorio.unisagrado.edu.br/jspui/handle/handle/2511>.

YU, Devin et al. Live birth prevalence of hemolytic disease of the fetus and newborn in the United States from 1996 to 2010. *AJOG Global Reports*, v. 3, n. 2, p. 100203, 2023.

ZIZA, Karen Nogueira Chinoca. Determinação do genótipo RHD fetal no plasma materno: acurácia do teste semiautomatizado. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

ZWIERS, Carolien et al. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn—review on current management and outcome. *Expert review of hematology*, v. 10, n. 4, p. 337-344, 2017.

CAPÍTULO 2

DA NEURODEGENERAÇÃO À DOENÇA DE ALZHEIMER: CONHECER PARA COMPREENDER

FROM NEURODEGENERATION TO ALZHEIMER'S DISEASE: KNOWING TO UNDERSTAND

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.02>

Submetido em: 28/08/2025

Revisado em: 01/09/2025

Publicado em: 03/09/2025

Alércio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Iara Souza Santos

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina,
Belo Horizonte – Minas Gerais

<http://lattes.cnpq.br/3570246914956612>

Maria Victória Benites Rodrigues

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/7677639081795021>

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Isabella Giunco Estigarribia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/7221986350512267>

Emilha Uzum Papaya

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – Mato Grosso do Sul

<https://lattes.cnpq.br/1168989569532712>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Debora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Jaqueline Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva e uma das principais causas de demência em idosos. Caracteriza-se pelo comprometimento de estruturas cerebrais como o hipocampo e o córtex cerebral, levando a déficits cognitivos severos, incluindo perda de memória, dificuldades na linguagem e alterações comportamentais. Desde sua descrição inicial por Alois Alzheimer no início do

século XX, estudos identificaram mecanismos celulares fundamentais na neurodegeneração, como acúmulo de placas beta-amiloides, emaranhados neurofibrilares de tau hiperfosforilada, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e neuroinflamação. Além dos fatores genéticos, que envolvem a proteína precursora amiloide (APP), as presenilinas 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2) e a apolipoproteína E (APOE), pesquisas recentes apontam que cerca de 98% dos casos de DA estão relacionados a fatores de risco modificáveis, como hipertensão, diabetes, sedentarismo, isolamento social e exposição a poluentes ambientais, reforçando a importância da prevenção. O diagnóstico diferencial entre a DA e outras formas de demência, como a demência vascular, a frontotemporal e com corpos de Lewy, é essencial para definir estratégias terapêuticas adequadas e individualizadas. Embora ainda não exista cura definitiva, avanços em biomarcadores, neuroimagem e terapias inovadoras, como anticorpos monoclonais e intervenções multissistêmicas, têm permitido diagnósticos mais precoces e tratamentos promissores. A pesquisa contínua sobre a doença é essencial para aprofundar o conhecimento sobre sua patogênese e desenvolver abordagens eficazes que minimizem seus impactos na vida dos pacientes e de seus cuidadores.

Palavras-Chave: envelhecimento populacional, demências, cognição, memória, biomarcadores, peptídeo beta-amiloide, proteína tau hiperfosforilada, neuroinflamação, estresse oxidativo.

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative condition and one of the leading causes of dementia in the elderly population. It is characterized by the impairment of brain structures such as the hippocampus and cerebral cortex, resulting in severe cognitive deficits, including memory loss, language impairments, and behavioral changes. Since its initial description by Alois Alzheimer in the early 20th century, research has identified key cellular mechanisms underlying neurodegeneration, including the accumulation of beta-amyloid plaques, neurofibrillary tangles composed of hyperphosphorylated tau, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation. In addition to genetic factors—such as the amyloid precursor protein (APP), presenilin-1 and -2 (PSEN1 and PSEN2), and apolipoprotein E (APOE)—recent studies suggest that approximately 98% of AD cases are associated with modifiable risk factors, including hypertension, diabetes, physical inactivity, social isolation, and exposure to environmental pollutants, underscoring the critical role of preventive strategies. Differential diagnosis between AD and other forms of dementia, such as vascular dementia, frontotemporal dementia, and dementia with Lewy bodies, is essential for establishing appropriate and individualized therapeutic interventions. Although there is currently no definitive cure, advances in biomarkers, neuroimaging techniques, and innovative therapies, such as monoclonal antibodies and multisystemic interventions, have enabled earlier diagnosis and the development of promising treatment options. Continued research on AD remains vital to further elucidate its pathogenesis and to develop effective strategies that mitigate its impact on the lives of patients and their caregivers.

Keywords: population aging, dementias, cognition, memory, biomarkers, beta-amyloid peptide, hyperphosphorylated tau protein, neuroinflammation, oxidative stress.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) representa um dos maiores desafios da saúde pública global, com projeções alarmantes para as próximas décadas. De acordo com estudos recentes, estima-se que cerca de 55 milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo, sendo a DA a forma mais prevalente. As previsões indicam que esse número pode triplicar até 2050, ultrapassando 150 milhões de casos, impulsionados pelo envelhecimento populacional e pelo aumento da expectativa de vida. No Brasil, a tendência segue a mesma preocupação, com estimativas apontando um crescimento de 206% no número de casos até 2050, de 2 para 6 milhões de pessoas afetadas.

O avanço da DA impõe desafios significativos para os sistemas de saúde, exigindo estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. Além do impacto clínico e social, os custos associados à demência são elevados, podendo atingir US\$ 2 trilhões até 2030, segundo a *Alzheimer's Disease International*. Embora a pesquisa científica tenha avançado na compreensão dos mecanismos celulares da DA, ainda não há uma cura definitiva, tornando essencial a busca por novas abordagens terapêuticas e políticas públicas voltadas para a mitigação dos fatores de risco modificáveis.

Estudos indicam que cerca de 98% dos casos de DA estão associados a fatores de risco modificáveis, como hipertensão, diabetes, sedentarismo, isolamento social e poluição ambiental. A identificação de 14 fatores de risco modificáveis, cuja redução pode diminuir em até 45% os novos casos da doença até 2050, reforça a necessidade de medidas preventivas e educativas para minimizar seu impacto na população.

Ao longo deste capítulo, serão explorados os principais aspectos da neurodegeneração na DA, com foco na função cognitiva e na memória, destacando o papel do hipocampo e do córtex cerebral. Serão abordados os mecanismos celulares envolvidos na progressão da doença, incluindo o impacto das placas beta-amiloides, emaranhados neurofibrilares, neuroinflamação e disfunção mitocondrial. Também será discutida a distinção entre os diferentes tipos de demência, permitindo uma compreensão mais ampla do diagnóstico diferencial. Por fim, será apresentado um panorama sobre avanços científicos e terapêuticos, incluindo biomarcadores, neuroimagem e estratégias de prevenção, oferecendo uma visão integrada sobre os desafios e perspectivas futuras no enfrentamento da DA.

Neurodegeneração: Processos, Mecanismos e Implicações Clínicas

A neurodegeneração é um processo progressivo de deterioração do tecido nervoso, envolvendo neurônios e células da glia, o que compromete funcional e estruturalmente o encéfalo e a medula espinhal. Esse fenômeno ocorre em diversas doenças, como Doença de Alzheimer, Demência Vascular, Demência Frontotemporal, Demência com corpos de Lewy, Doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica e Esclerose Múltipla. Apesar das diferenças clínicas entre essas condições, todas compartilham mecanismos celulares comuns, incluindo acúmulo de proteínas mal dobradas, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e neuroinflamação. Esses processos contribuem significativamente para a progressão da doença e são fundamentais para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e estratégias de prevenção.

Na Doença de Alzheimer, o acúmulo do peptídeo beta-amiloide, especialmente seu fragmento beta-amiloide ($A\beta_{1-42}$), e a proteína tau hiperfosforilada (p-Tau) desempenham papéis centrais no processo neurodegenerativo. O $A\beta_{1-42}$, derivado da clivagem da proteína precursora amiloide (APP), forma oligômeros que evoluem para fibrilas e, posteriormente, para placas β -amiloide, como ilustrado na **Figura 1**. Essas placas, localizadas no espaço extracelular, comprometem a função sináptica, ativam células imunológicas do tecido nervoso, a micróglia, e desencadeiam processos neuroinflamatórios. Simultaneamente, a proteína tau sofre hiperfosforilação, desestruturando os microtúbulos dentro dos neurônios, o que afeta o transporte axonal e contribui para a degeneração neuronal.

A interação entre placas β -amiloide e emaranhados neurofibrilares agrava os danos celulares, provocando desequilíbrios metabólicos, como a desregulação dos níveis de cálcio (Figura 1 A e C), disfunção mitocondrial e ativação exacerbada da micróglia, gerando um estado inflamatório crônico e intensificando o estresse oxidativo (Figura 1 B, D). Esses fatores, ao longo do tempo, resultam na morte neuronal e na redução da massa encefálica, comprometendo funções cognitivas e comportamentais associadas às regiões cerebrais afetadas.

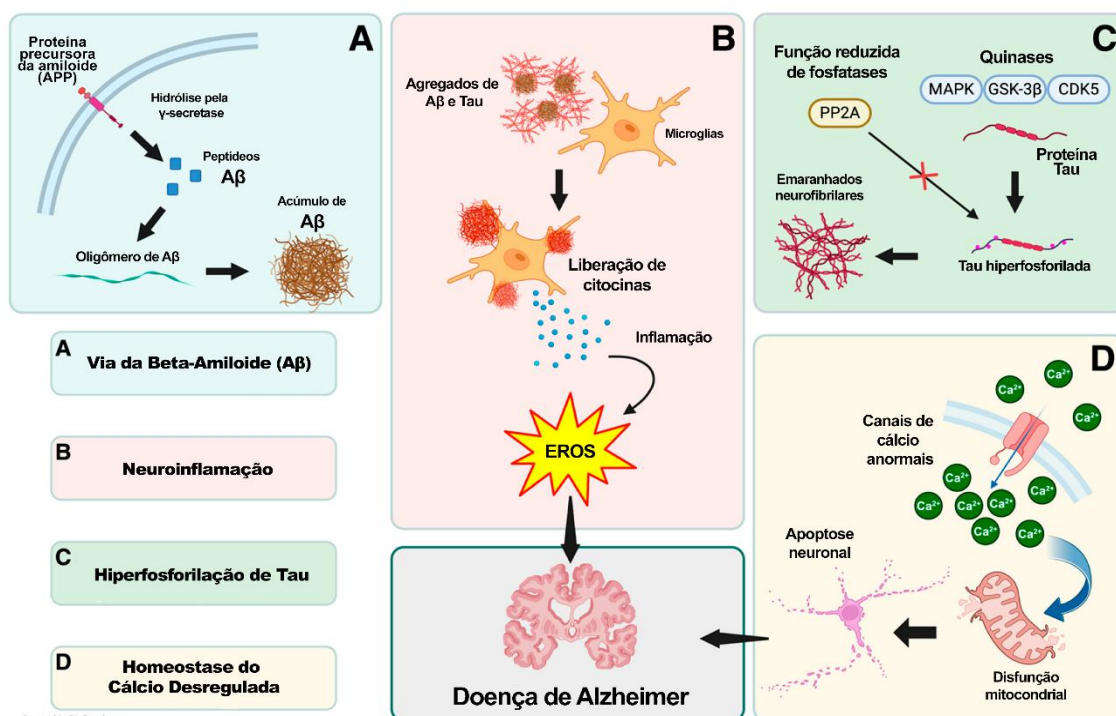


Figura 1 – Vias moleculares envolvidas na progressão da Doença de Alzheimer.
Adaptado de: Kazemeini *et al.*, 2024.

Recentemente, novas abordagens terapêuticas vêm sendo exploradas para modificar o curso da doença. A terapia mais recente para a DA, conhecida como terapia modificadora da doença, refere-se aos anticorpos monoclonais aducanumabe, lecanemabe e donanemabe, que atuam contra o peptídeo A β ₁₋₄₂ para a destruição da placa β -amiloide. Esses anticorpos visam reduzir a carga proteica anômala no encéfalo e, com isso, retardar a progressão da neurodegeneração. Entretanto, seu uso exige monitoramento rigoroso devido a possíveis efeitos adversos, como edema cerebral e micro-hemorragias.

O avanço na pesquisa tem permitido o desenvolvimento de biomarcadores para diagnóstico precoce da DA. Técnicas como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) possibilitam a visualização do acúmulo de proteínas anômalas, enquanto biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e no sangue, como A β ₁₋₄₂, A β ₁₋₄₀ e p-Tau, são investigados para rastrear a progressão da doença. O padrão de expressão dessas proteínas é um importante marcador da DA, como apresentado na **Figura 2**, sendo essencial correlacioná-lo com sintomas clínicos, como memória e cognição global. Busca-se marcadores que se correlacionem com sinais precoces da DA, permitindo a antecipação da fase prodrômica da doença.

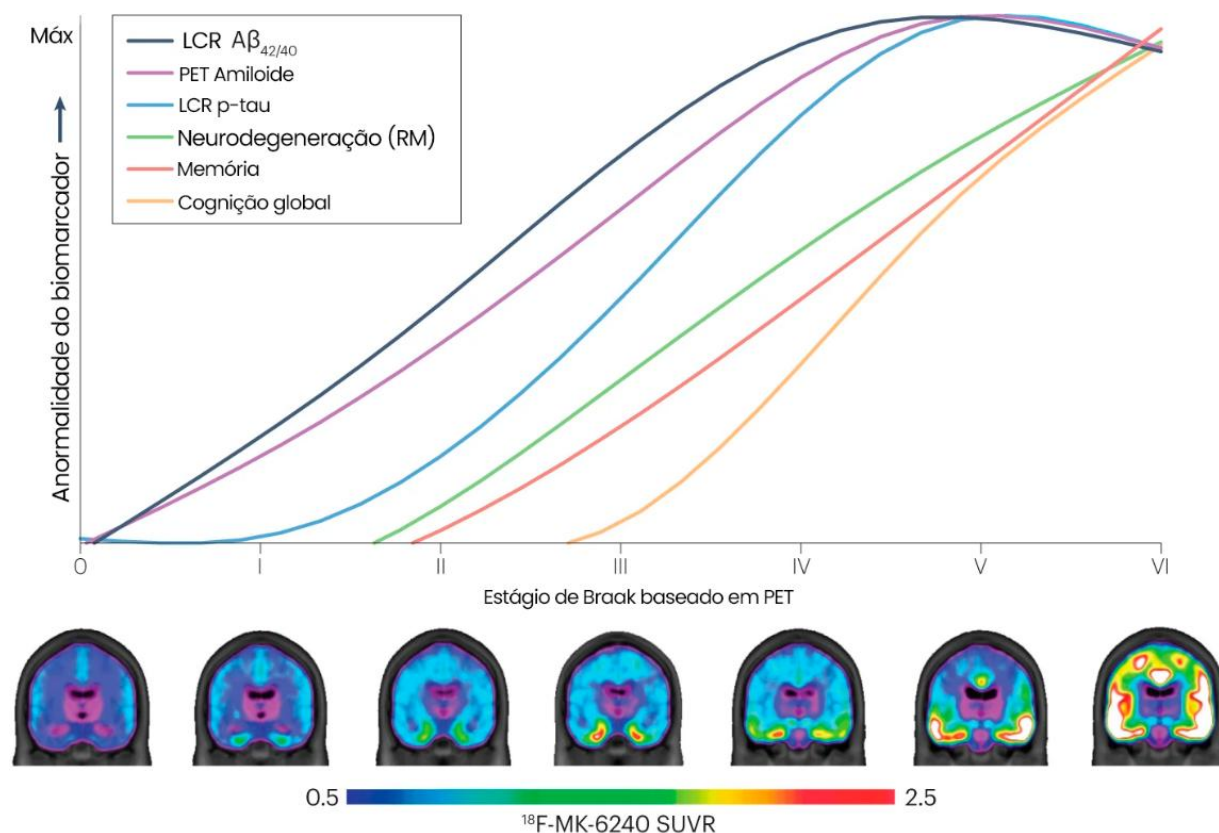


Figura 2 – O estadiamento *in vivo* fornece uma estrutura para modelar a história natural da Doença de Alzheimer (DA). Usando essa abordagem, a evolução de vários biomarcadores pode ser comparada em relação aos sistemas de estadiamento neuropatológico estabelecidos, usados para diagnosticar a DA na autópsia. Além disso, como alternativa à dicotomização de biomarcadores, o estadiamento da doença

oferece uma oportunidade para compreender a relação entre alterações clínicas e marcadores patológicos essenciais. A β , beta-amiloide; LCR, líquido cefalorraquidiano; SUVR, razão padronizada do valor de captação. Adaptado da ref. 63, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Adaptado de: Therriault *et al.*, 2024.

Pesquisas recentes indicam que a retina pode atuar como uma alternativa promissora para o diagnóstico precoce da doença devido às suas semelhanças embriológicas e fisiológicas com o encéfalo. A tomografia de coerência óptica permite identificar correlações entre alterações retinianas e mudanças cerebrais, podendo oferecer um método menos invasivo e potencialmente mais acessível para a avaliação de pacientes em estágio inicial da Doença de Alzheimer (Liu *et al.*, 2025).

Por outro lado, estudos sobre neurogênese adulta demonstram que, por exemplo, o giro denteado do hipocampo apresenta capacidade de regeneração neuronal, sendo um processo essencial para a manutenção da saúde do tecido nervoso. Essa atividade pode ser relevante para futuras estratégias de neuroproteção e recuperação funcional em doenças neurodegenerativas. A redução da neurogênese na DA está ilustrada na **Figura 3**, evidenciando como o déficit na formação de novas células neurais impacta a progressão da doença.

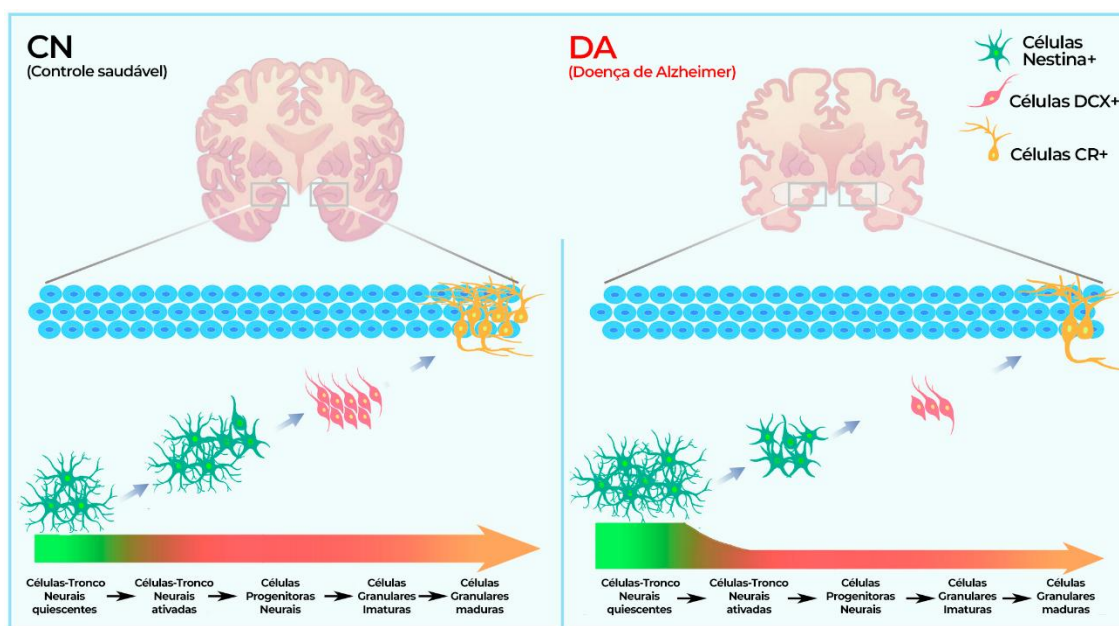


Figura 3 – Neurogênese reduzida no Giro Denteado (GD) de pacientes com Doença de Alzheimer (DA). Trajetórias de diferenciação das células neurogênicas no GD. As células verdes representam as Células-Tronco Neurais (CTNs); as células vermelhas representam as Células Granulares Imaturas (CGIs); as células amarelas representam as Células Granulares Maduras Precoces (CGMP); e as células azuis representam os Neurônios Maduros. A linha cinza representa a trajetória de diferenciação das células neurogênicas.

Adaptado de: Cao *et al.* 2024.

Função Cognitiva e Memória: Influência do Hipocampo e Córtex Cerebral

A função cognitiva e a memória são processos fundamentais para o funcionamento cerebral, sendo fortemente influenciados pela atividade do hipocampo e do córtex cerebral. Essas duas estruturas pertencem ao telencéfalo, uma região altamente desenvolvida no cérebro humano e essencial para funções cognitivas superiores.

O hipocampo desempenha um papel crucial na formação e consolidação da memória, convertendo informações de curto prazo em memórias de longo prazo. Além disso, é essencial para a navegação espacial e o aprendizado. Localizado no lobo temporal do telencéfalo, o hipocampo se divide nos Campos de Ammon (CA1, CA2, CA3) e no giro denteado. Essas regiões compõem a formação hipocampal, juntamente com o subículo e o uncus, que desempenham papéis essenciais na modulação da atividade neuronal e na conexão entre o hipocampo e o córtex entorrinal. O córtex entorrinal, situado no córtex temporal medial, representa a principal via de comunicação entre o hipocampo e outras áreas corticais.

O córtex cerebral, por sua vez, regula funções cognitivas superiores, como raciocínio, tomada de decisões, linguagem e percepção sensorial. Áreas como o córtex pré-frontal e o córtex temporal desempenham papel na retenção e recuperação de memórias, além de serem essenciais para a neuroplasticidade.

Na DA, a neuroplasticidade é severamente comprometida devido ao acúmulo de proteínas beta-amiloide e tau hiperfosforilada. Esses agregados proteicos promovem a neurodegeneração e reduzem a capacidade de neurogênese adulta. O impacto estrutural da DA inclui a redução do volume do hipocampo e a degeneração do córtex cerebral, como demonstrado na **Figura 4**, resultando em déficits cognitivos significativos que afetam a vida diária dos pacientes.

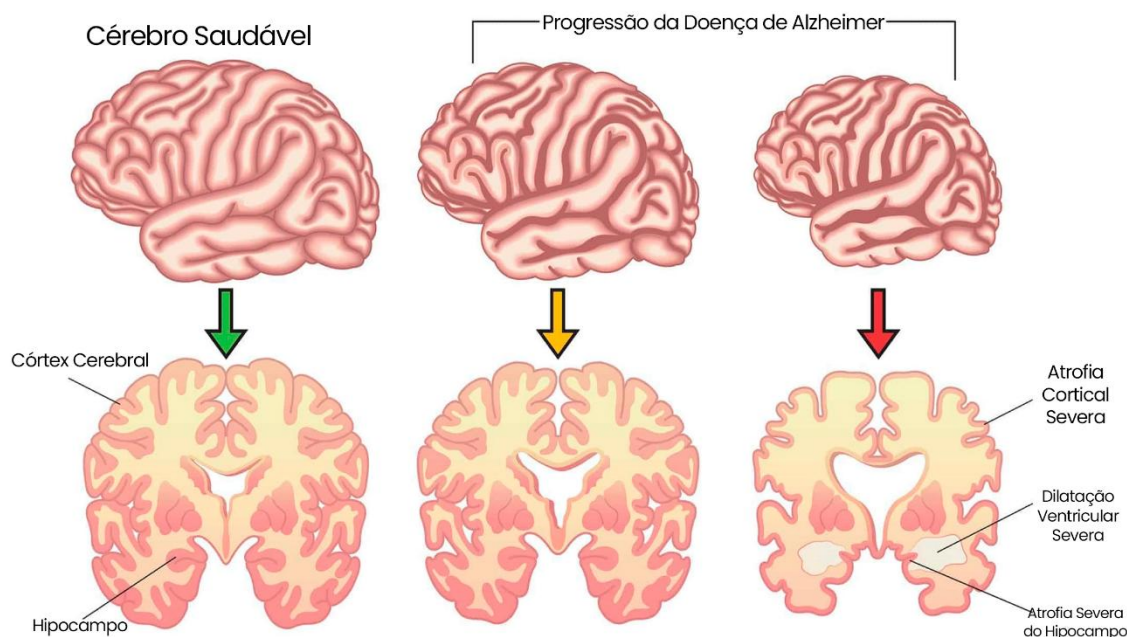


Figura 4 – A patologia da Doença de Alzheimer (DA) é complexa, envolvendo neurotransmissores e diferentes vias ou hipóteses patológicas, o que ajuda na identificação de alvos terapêuticos (Morrison AS and Lyketsos C, 2005). Para atingir esses alvos, é fundamental a compreensão do processo diagnóstico. **Adaptado de:** Sharma, 2023.

Os neurônios do hipocampo são predominantemente glutamatérgicos e recebem modulação de neurônios colinérgicos do septo medial, que influenciam diretamente os processos de memória e aprendizado. O equilíbrio entre glutamato e acetilcolina é crucial para a função sináptica, e ambos os neurotransmissores têm sido alvos de terapias para a DA. A **Figura 5** ilustra o impacto dos oligômeros de beta-amiloide sobre os receptores NMDA, resultando em um aumento da excitotoxicidade do glutamato e consequente morte neuronal.

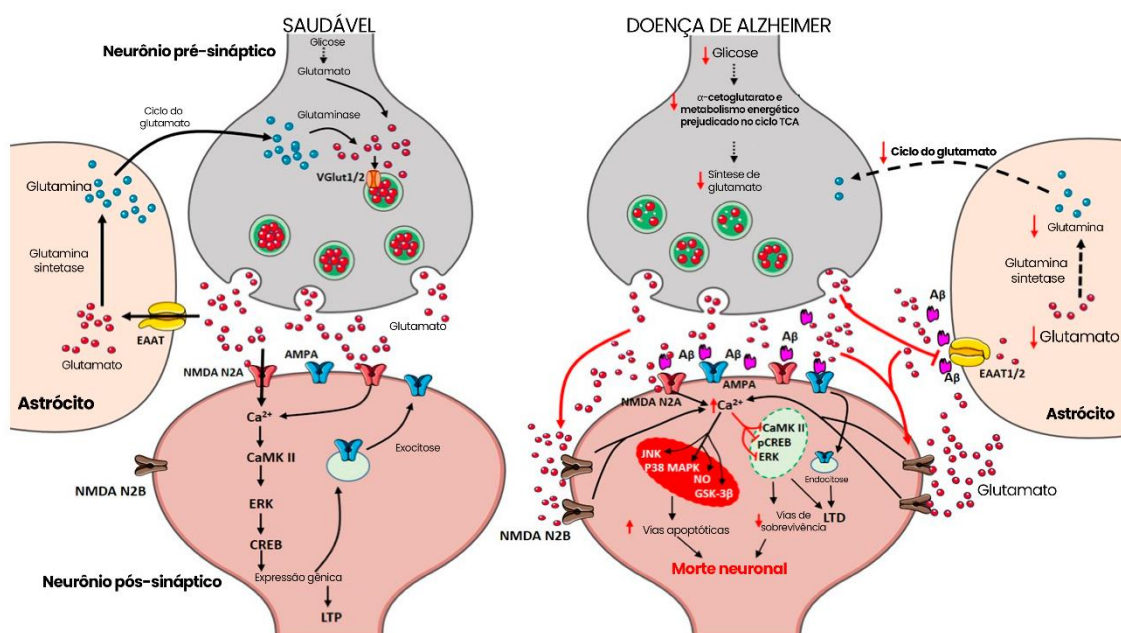


Figura 5 – Terminais pré-sinápticos liberam receptores ionotrópicos ativadores de glutamato em neurônios pós-sinápticos. Em condições normais, a ativação do N-metil-D-aspartato (NMDA) NR2A induz aumento nos níveis de cálcio, favorecendo a indução da potenciação de longo prazo (LTP) por meio de vias metabólicas (proteína quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK), CaMK II, proteína de ligação ao elemento de resposta ao monofosfato de adenosina cíclico (CREB)). O excesso de glutamato restante é absorvido pelos astrócitos através do EAAT2, convertendo-o em glutamina e glutamato pela glutamina sintetase e glutaminase, respectivamente (setas pretas). O glutamato sintetizado é transportado para as vesículas pela VGlut1/2. Por outro lado, na doença de Alzheimer (DA), os oligômeros de A β interferem nos receptores NMDA, aumentando o transbordamento de glutamato (setas vermelhas) para locais extrassinápticos, ativando os receptores NMDA NR2B, aumentando os níveis excessivos de cálcio e inibindo as vias de prosobrevivência. O desequilíbrio no ciclo glutamato/glutamina (setas tracejadas em preto) também é relatado na figura.

Adaptado de: Bukke *et al.*, 2020.

Além disso, a **Figura 6** representa a hipótese colinérgica da DA, demonstrando como a redução na neurotransmissão colinérgica compromete o processamento cognitivo.

A hipótese colinérgica da DA propõe que a disfunção progressiva dos neurônios colinérgicos, especialmente no prosencéfalo basal, está diretamente associada ao declínio cognitivo observado na doença. A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor fundamental para os processos de aprendizagem, memória e atenção. Na DA, a redução da atividade colinérgica compromete a plasticidade sináptica e o processamento cognitivo.

Como estratégia compensatória, a inibição da acetilcolinesterase (iAChE), enzima responsável pela degradação da acetilcolina na fenda sináptica, visa aumentar a disponibilidade de ACh, prolongando sua ação, e consequentemente, melhorando temporariamente os sintomas cognitivos.

Esse mecanismo fundamenta o uso de fármacos como donepezila, rivastigmina e galantamina, que são inibidores seletivos da AChE e representam uma das principais abordagens terapêuticas sintomáticas atualmente disponíveis para DA. Entretanto, embora eficazes no controle temporário dos sintomas, esses fármacos não impedem a progressão dos processos neurodegenerativos subjacentes à doença, o que reforça a necessidade de terapias que atuem nos múltiplos mecanismos patológicos da DA, além da modulação colinérgica.

A diminuição dos níveis de acetilcolina afeta diretamente a comunicação neuronal, o que contribui para o declínio da memória e outras funções cognitivas. A partir desta descoberta, inibidores de acetilcolinesterase (iAChE) foram desenvolvidos para aumentar a disponibilidade de AChE na fenda sináptica afim de manter a atividade neuronal.

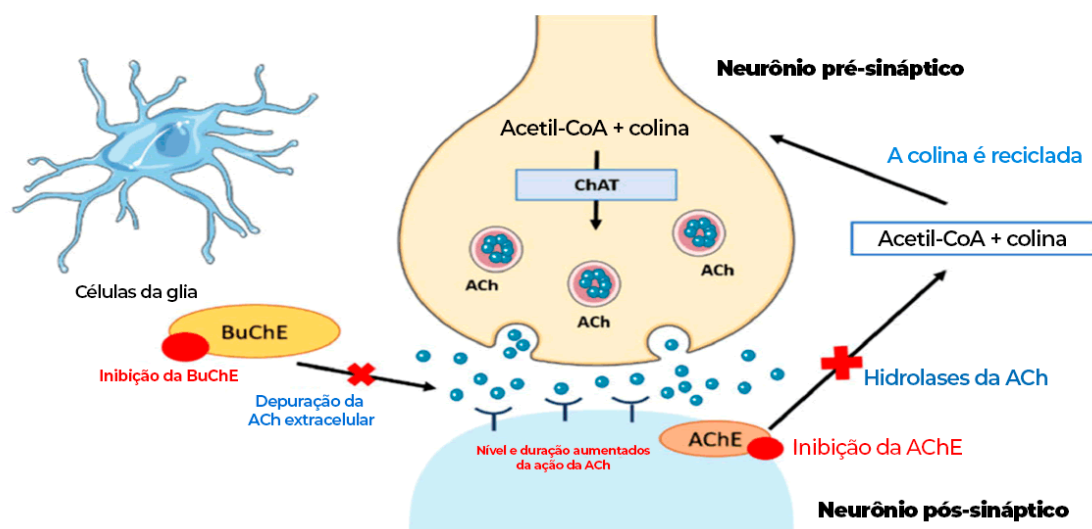


Figura 6 – Hipótese colinérgica na DA.
Adaptado de: Adaptado de Min SLS *et al.* (2022).

Os déficits cognitivos observados na DA evoluem gradualmente, sendo inicialmente caracterizados por dificuldade na retenção de novas informações e comprometimento da memória recente. À medida que a doença progride, há perda da memória remota, dificuldades na linguagem, orientação espacial e reconhecimento de objetos e pessoas, refletindo a degeneração progressiva das áreas cerebrais envolvidas na cognição, culminando em quadros de demência.

Tipos de Demência: Distinção e Características

O declínio cognitivo leve é um dos sinais precoces da DA. À medida que a DA progride, o déficit cognitivo se acentua e pode progredir até a demência, contudo, demência não é sinônimo de DA.

A demência é um conjunto de síndromes neurodegenerativas caracterizadas pela perda progressiva de funções cognitivas, afetando a memória, o pensamento e a capacidade de realização de atividades diárias. A diferenciação entre os tipos de demência é fundamental para diagnóstico preciso e para definir abordagens terapêuticas mais eficazes. Além da DA, existem várias outras formas que apresentam manifestações distintas.

Em resumo, como já mencionado, a DA, a forma mais prevalente de demência, envolve o acúmulo de placas beta-amiloides e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, levando à neurodegeneração progressiva. Entre suas principais características, destaca-se o declínio cognitivo progressivo, com comprometimento inicial da memória recente. Além disso, ocorrem alterações comportamentais como

apatia, depressão e ansiedade. A evolução da doença é lenta e ocorre ao longo de vários anos. O diagnóstico é realizado por meio de biomarcadores, incluindo tomografia por emissão de pósitrons e análise do líquido cefalorraquidiano.

A demência vascular é a segunda forma mais comum de demência, associada a eventos cerebrovasculares, como AVCs ou comprometimentos microvasculares. Apresenta um declínio cognitivo gradual ou em passos, dependendo da extensão dos danos vasculares. Déficits motores podem estar presentes, como dificuldade na marcha. Também são observadas alterações emocionais, como instabilidade e depressão. O diagnóstico é realizado por exames de imagem, como ressonância magnética, para detectar lesões isquêmicas.

A demência frontotemporal envolve a degeneração dos lobos frontal e temporal, afetando diretamente o comportamento e a linguagem. Entre suas principais características estão as alterações comportamentais precoces, como impulsividade e perda de empatia. O comprometimento da linguagem pode levar à afasia progressiva. Diferentemente da Doença de Alzheimer, a demência frontotemporal não apresenta déficits de memória iniciais. O diagnóstico é realizado por exames de neuroimagem e testes neuropsicológicos.

A demência com corpos de Lewy compartilha características com a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson, sendo marcada pelo acúmulo de corpos de Lewy no cérebro. Apresenta alucinações visuais precoces, frequentemente vívidas e detalhadas. Os pacientes podem ter oscilações cognitivas, alternando entre períodos de lucidez e confusão. Além disso, há sintomas motores semelhantes à Doença de Parkinson, como rigidez e tremores. O diagnóstico diferencial é essencial, pois pacientes com demência com corpos de Lewy têm sensibilidade aumentada a antipsicóticos, podendo apresentar efeitos adversos graves.

Cada tipo de demência possui características distintas, tornando o diagnóstico diferencial essencial para intervenções adequadas. A compreensão das particularidades de cada forma de demência possibilita abordagens mais eficazes para pacientes e cuidadores, contribuindo para um melhor manejo da doença e melhoria na qualidade de vida.

Breve Histórico da Doença de Alzheimer

A história da DA teve um marco essencial com os estudos do psiquiatra e neurocientista Alois Alzheimer, que, em 1906, descreveu pela primeira vez a condição ao analisar o caso de Auguste Deter (1850-1906). Aos 50 anos de idade, Auguste começou a apresentar sintomas como perda de memória, confusão, dificuldades na comunicação e alterações comportamentais severas. Em 1901, ela foi internada em uma instituição psiquiátrica e acompanhada por Alois Alzheimer, que registrou sua progressiva deterioração cognitiva.

Após o falecimento de Auguste em 1906, Alzheimer utilizou uma técnica avançada para a época, chamada impregnação argêntica de Bielschowsky, que permitia a coloração de cortes histológicos do sistema nervoso com nitrato de prata. Através desse método, ele identificou estruturas neurais degeneradas, incluindo placas senis extracelulares, emaranhados neurofibrilares intracelulares e alterações em células gliais. Os achados foram apresentados no Congresso de Psiquiatria de Tübingen, na Alemanha. Entretanto, apesar da importância da descoberta, a recepção na comunidade científica foi modesta.

Foi apenas em 1910, que Emil Kraepelin, renomado psiquiatra alemão e chefe de Alzheimer, introduziu o termo "Doença de Alzheimer" na 8ª edição do livro *Lehrbuch der Psychiatrie*, consolidando a descrição da condição.

A partir da década de 1960, avanços tecnológicos permitiram um maior entendimento da DA. Estudos começaram a focar nos mecanismos bioquímicos e genéticos da doença, revelando o papel do peptídeo β -amiloide na formação das placas senis e da proteína tau hiperfosforilada nos emaranhados neurofibrilares, processos fundamentais na degeneração celular.

Em 1991, pesquisadores identificaram mutações no gene APP (Amyloid Precursor Protein), relacionadas à DA de início precoce. Posteriormente, foram descobertas mutações nos genes PSEN1 e PSEN2, que influenciam a produção de β -amiloide e se associam à doença. Além disso, o alelo APOE- ϵ 4 do gene da Apolipoproteína E foi identificado como fator de risco para a forma esporádica da DA.

A partir dos anos 2000, exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET) passaram a utilizar radiomarcadores específicos para detectar depósitos de β -amiloide e tau no cérebro de pacientes. O PET amiloide, que inclui compostos como Florbetapir (^{18}F), Flutemetamol (^{18}F) e o Pittsburgh Compound B (PiB) (^{11}C), e o PET tau, com

marcadores como [¹⁸F]-Flortaucipir (AV-1451), [¹⁸F]-MK-6240 e [¹⁸F]-RO-948, representaram avanços significativos no diagnóstico da doença. Além disso, biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no sangue, como o polipeptídeo leve do neurofilamento, têm sido úteis para complementar o diagnóstico precoce da DA e avaliar a gravidade clínica.

O crescimento da expectativa de vida mundial impactou diretamente o número de casos de DA, tornando-a um dos maiores desafios da saúde pública global. Como uma das doenças mais custosas para os sistemas de saúde, a DA requer cuidados prolongados e especializados. O impacto emocional para familiares e cuidadores é profundo, tornando essencial o suporte psicológico e estratégias de acompanhamento personalizadas.

Doença de Alzheimer ou “Doença do Envelhecimento Não Saudável”?

Avanços científicos contínuos têm possibilitado uma melhor compreensão da etiologia complexa da DA. A partir de uma visão integrada dos mecanismos celulares e moleculares da DA, envolvendo placas β -amiloide, emaranhados neurofibrilares, estresse oxidativo e neuroinflamação, tem sido possível entender a DA como uma doença do envelhecimento não saudável. Esse conceito sugere que a DA resulta de um conjunto de alterações metabólicas e ambientais, culminando na doença em cerca de 98% dos casos, sendo apenas 2% atribuídos a fatores genéticos.

Neste contexto, os fatores de risco modificáveis desempenham um papel crucial na progressão da DA. Atualmente, destacam-se como principais insultos exógenos da doença: colesterol LDL elevado, hipertensão, tabagismo, obesidade, depressão, sedentarismo, diabetes, consumo excessivo de álcool, lesões cerebrais graves, poluição do ar, isolamento social, baixo nível educacional, perda auditiva e perda de visão não tratadas. Como consequência, surgem novas perspectivas para o enfrentamento da DA, com foco em terapias multissistêmicas, que, além de intervenções farmacológicas, buscam reduzir os fatores de risco modificáveis como estratégia para diminuir aproximadamente 45% dos novos casos de DA até 2050.

A prevenção da DA baseada na modificação dos fatores de risco inclui abordagens que envolvem intervenções nutricionais e mudanças no estilo de vida. Dietas ricas em antioxidantes, como curcumina (Clemente-Suárez *et al.*, 2025), e ácidos graxos ômega-3 contribuem para a redução da inflamação cerebral, enquanto a prática de exercícios físicos regulares e estímulos cognitivos promove a preservação neuronal. Além

disso, estratégias como controle de doenças metabólicas e medidas de integração social podem potencialmente mitigar os impactos neurodegenerativos, fortalecendo a resiliência do sistema nervoso.

A interação entre insultos exógenos e endógenos sobre o cérebro vulnerável na DA é ilustrada na **Figura 7**, que destaca como fatores metabólicos, infecciosos, poluentes ambientais e processos neuroinflamatórios contribuem para a neurodegeneração progressiva.

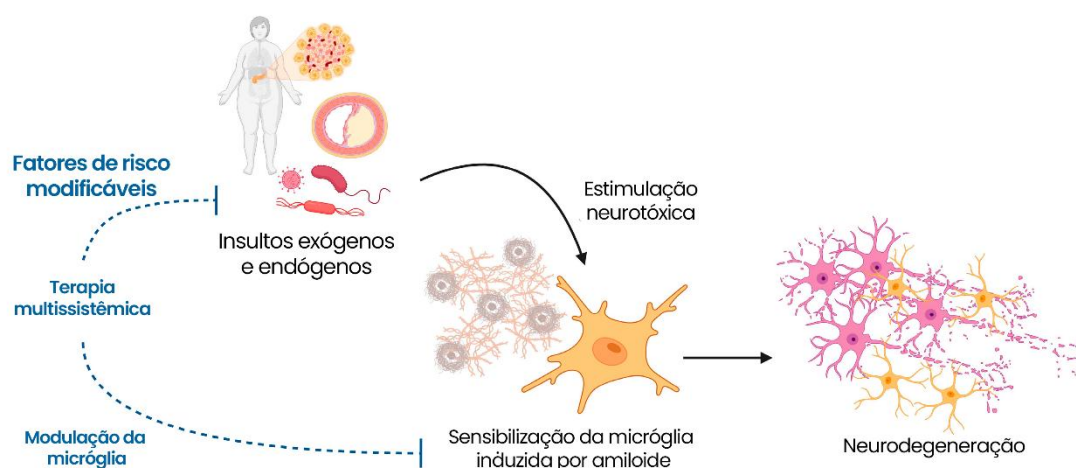


Figura 7 – A neurodegeneração é causada pela neurotoxicidade de agressões internas e externas, incluindo fatores de risco metabólicos, infecções e partículas infecciosas (padrões moleculares associados a patógenos), poluentes atmosféricos e outros, que atuam no cérebro hipervulnerável, apresentando a patologia da Doença de Alzheimer (DA). Criado com www.BioRender.com
Adaptado de: Ganz *et al.*, 2024.

Conclusão

A DA é um dos maiores desafios da neurociência e da saúde pública, com milhões de pessoas afetadas globalmente e projeções de crescimento preocupantes. A neurodegeneração do hipocampo e do córtex cerebral compromete cognição e memória, impulsionada por processos como acúmulo de proteínas β -amiloide e tau hiperfosforilada, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e neuroinflamação. Embora ainda não exista cura definitiva, avanços em biomarcadores, neuroimagem e terapias inovadoras têm permitido diagnósticos mais precoces e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. A pesquisa contínua sobre fatores de risco modificáveis e abordagens multidisciplinares pode minimizar o impacto social futuro da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores, reforçando a importância do conhecimento para prevenção e desenvolvimento de intervenções mais eficazes.

Referências

- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Bukke, V. N., Archana, M., Villani, R., Romano, A. D., Wawrzyniak, A., Balawender, K., Orkisz, S., Beggiato, S., Serviddio, G., & Cassano, T. (2020). The Dual Role of Glutamatergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease: From Pathophysiology to Pharmacotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7452.
- Cao, Yan, Pan Liu, Hongfei Bian, Sixuan Jin, Jiaqi Liu, Ning Yu, Huan Cui, et al. 2024. Reduced Neurogenesis in Human Hippocampus with Alzheimer's Disease. *Brain Pathology* 34(3): e13225.
- Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S. L., & Hong, F. F. (2022). Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(6), 1816. <https://doi.org/10.3390/molecules27061816>
- Clemente-Suárez, V. J., Martín-Rodríguez, A., Curiel-Regueros, A., Rubio-Zarapuz, A., & Tornero-Aguilera, J. F. (2025). Neuro-Nutrition and Exercise Synergy: Exploring the Bioengineering of Cognitive Enhancement and Mental Health Optimization. *Bioengineering*, 12(2), 208.
- Ganz, T., & Ben-Hur, T. (2024). The “Hit and Run” Hypothesis for Alzheimer's Disease Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3245.
- Haam, J., & Yakel, J. L. (2017). Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *Journal of neurochemistry*, 142 Suppl 2(Suppl 2), 111–121. <https://doi.org/10.1111/jnc.14052>
- Kazemeini, S., Nadeem-Tariq, A., Shih, R., Rafanan, J., Ghani, N., & Vida, T. A. (2024). From Plaques to Pathways in Alzheimer's Disease: The Mitochondrial-Neurovascular-Metabolic Hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(21), 11720.
- Liu, S., Zhang, Z., Gu, Y., Hao, J., Liu, Y., Fu, H., Guo, X., Song, H., Zhang, S., & Zhao, Y. (2025). Beyond the eye: A relational model for early dementia detection using retinal OCTA images. *Medical image analysis*, 102, 103513.
- Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D. D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108352>
- Min SLS, Liew SY, Chear NJ, Goh BH, Tan WN, Khaw KY. Plant terpenoids as the promising source of cholinesterase inhibitors for anti-AD therapy. *Biology*. 2022; 11(2): 307
- Sharma, Ashima. 2023. Understanding the Diagnostic Evolution of Alzheimer's Disease Over the Phase of 100 Years. *Systematic Reviews in Pharmacy* 14(7): 457–64.

Therriault, J., et al. (2024). Biomarker-based staging of Alzheimer disease: Rationale and clinical applications. *Nature Reviews Neurology*, 20(4), 232–244.

Walczak-Nowicka, Ł. J., & Herbet, M. (2021). Acetylcholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neurodegenerative Diseases and the Role of Acetylcholinesterase in their Pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9290. <https://doi.org/10.3390/ijms22179290>.

CAPÍTULO 3

ASPECTOS MOLECULARES DA DOENÇA DE ALZHEIMER: DA TEORIA A PATOGÊNESE

MOLECULAR ASPECTS OF ALZHEIMER'S DISEASE: FROM THEORY TO PATHOGENESIS

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.03>

Submetido em: 28/08/2025

Revisado em: 01/09/2025

Publicado em: 03/09/2025

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Alércio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Maria Victória Benites Rodrigues

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7677639081795021>

Matheus Henrique Franco Alves

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – MS

<https://lattes.cnpq.br/3523629892272929>

Ígor Vítor da Silva

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/4323118102213115>

Isabella Giunco Estigarribia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7221986350512267>

Emilha Uzum Papaya

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/1168989569532712>

Pedro Henrique Patrício Barbosa

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/4386008047205773>

Wellington Henrique Botelho

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/6679495988027730>

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Debora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Jaqueline Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

Resumo

Este capítulo oferece uma análise abrangente dos mecanismos moleculares e genéticos que contribuem para a fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA), integrando os processos biológicos do envelhecimento celular com disfunções específicas do sistema nervoso central. Ao considerar os 12 hallmarks do envelhecimento como elementos interativos no processo neurodegenerativo, o capítulo propõe uma visão integrativa que destaca a necessidade de estratégias terapêuticas combinadas e personalizadas. São discutidas as principais hipóteses etiopatogênicas, incluindo o déficit colinérgico, a cascata amiloide, a disfunção da proteína TAU, a neuroinflamação persistente e o estresse oxidativo. Também são abordadas as mutações associadas à DA familiar de início precoce (APP, PSEN1, PSEN2), os polimorfismos de risco na forma esporádica (APOE ϵ 4, TREM2, CLU, BIN1, entre outros) e os mecanismos epigenéticos que modulam a expressão gênica na doença. Por fim, são discutidas lacunas do conhecimento e perspectivas futuras para terapias modificadoras da doença.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer, *Hallmarks* do envelhecimento, β -amiloide, Proteína TAU, APOE4, Neuroinflamação.

Abstract

This chapter provides a detailed analysis of the molecular and genetic mechanisms underlying the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD), linking cellular aging processes with specific dysfunctions in the central nervous system. By considering the twelve hallmarks of aging as interconnected parts of the neurodegenerative process, the chapter offers an integrated view that emphasizes the importance of combined and personalized treatment approaches. It explores major hypotheses about the causes, including cholinergic deficit, amyloid cascade, TAU protein dysfunction, chronic neuroinflammation, and oxidative stress. The chapter also reviews mutations associated with early-onset familial AD (APP, PSEN1, PSEN2), risk polymorphisms in sporadic cases (such as APOE ϵ 4, TREM2, CLU, BIN1, among others), and epigenetic mechanisms affecting gene expression in the disease. Finally, it addresses knowledge gaps and suggests future directions for disease-modifying therapies.

Keywords: Alzheimer's disease, Hallmarks of aging, β -amyloid, TAU protein, APOE ϵ 4, Neuroinflammation.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos, caracterizando-se por declínio progressivo da função cognitiva, comportamento e autonomia funcional. Desde sua descrição clínica inicial por Alois Alzheimer, em 1906,

até as mais recentes descobertas moleculares, a compreensão dessa enfermidade tem evoluído substancialmente, revelando uma rede intrincada de eventos celulares, bioquímicos e genéticos que culminam em degeneração sináptica e morte neuronal.

O envelhecimento é, até o momento, o fator de risco mais robustamente associado à DA. Com o aumento global da expectativa de vida, a prevalência da doença cresce de forma acelerada, tornando-se um desafio de saúde pública em escala mundial. Estima-se que mais de 55 milhões de pessoas convivem com algum tipo de demência, sendo a DA responsável por 60% a 70% desses casos. Além das consequências clínicas e emocionais para os indivíduos afetados, a doença impõe impacto socioeconômico expressivo para os sistemas de saúde, famílias e cuidadores, especialmente em países com estrutura assistencial limitada.

Embora os sintomas da DA sejam mais evidentes nas fases avançadas, sabe-se que os processos patológicos se iniciam décadas antes da manifestação clínica, configurando um longo período pré-sintomático. Nesse intervalo, alterações bioquímicas silenciosas, como deposição de β -amiloide, disfunção mitocondrial, falhas no metabolismo proteico e neuroinflamação, já se encontram em curso. Esses eventos alteram profundamente a fisiologia neuronal, comprometendo desde a plasticidade sináptica até a integridade do citoesqueleto, levando à disfunção progressiva das redes neuronais envolvidas na memória e na cognição.

Este capítulo propõe uma abordagem integrativa da fisiopatologia da DA, articulando os principais mecanismos moleculares e genéticos à luz da biologia do envelhecimento. A compreensão dos chamados “*hallmarks* do envelhecimento” — isto é, as marcas celulares e moleculares que acompanham o envelhecimento biológico — permite contextualizar a DA como uma expressão patológica exacerbada de processos fisiológicos alterados com o tempo.

Ao longo do capítulo, serão discutidas as hipóteses colinérgica, amiloide e TAU, assim como os papéis do estresse oxidativo e da neuroinflamação crônica. Na sequência, abordam-se os elementos genéticos associados à DA de início precoce e à forma esporádica, além dos avanços na epigenética e na regulação pós-transcricional que vêm redesenhando o entendimento da vulnerabilidade e da heterogeneidade clínica observada na doença.

Breve Definição da Doença de Alzheimer

A DA é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que afeta primariamente o córtex cerebral e estruturas do sistema límbico, comprometendo funções cognitivas superiores, como memória, linguagem, atenção e julgamento. Com o avanço da doença, os indivíduos desenvolvem desorientação, alterações de humor, distúrbios comportamentais e, em estágios finais, perda da autonomia e comprometimento motor.

Do ponto de vista clínico, a DA é classificada em duas formas principais:

- **Esporádica**, que representa a imensa maioria dos casos (cerca de 95%), geralmente com início após os 65 anos, sendo mais prevalente em mulheres e fortemente influenciada por fatores ambientais e envelhecimento.
- **Familiar**, forma rara (menos de 5%), de início precoce, caracterizada por progressão rápida e padrão de herança autossômica dominante, com manifestações que podem surgir a partir dos 40 anos.

A análise neuropatológica revela dois achados característicos: (1) acúmulo extracelular de placas senis formadas por β -amiloide, e (2) emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos por proteína TAU hiperfosforilada. Essas alterações histopatológicas correlacionam-se com atrofia cerebral progressiva, especialmente nas regiões temporais mediais e parietais, e comprometimento do hipocampo — centro crítico para a consolidação de memórias.

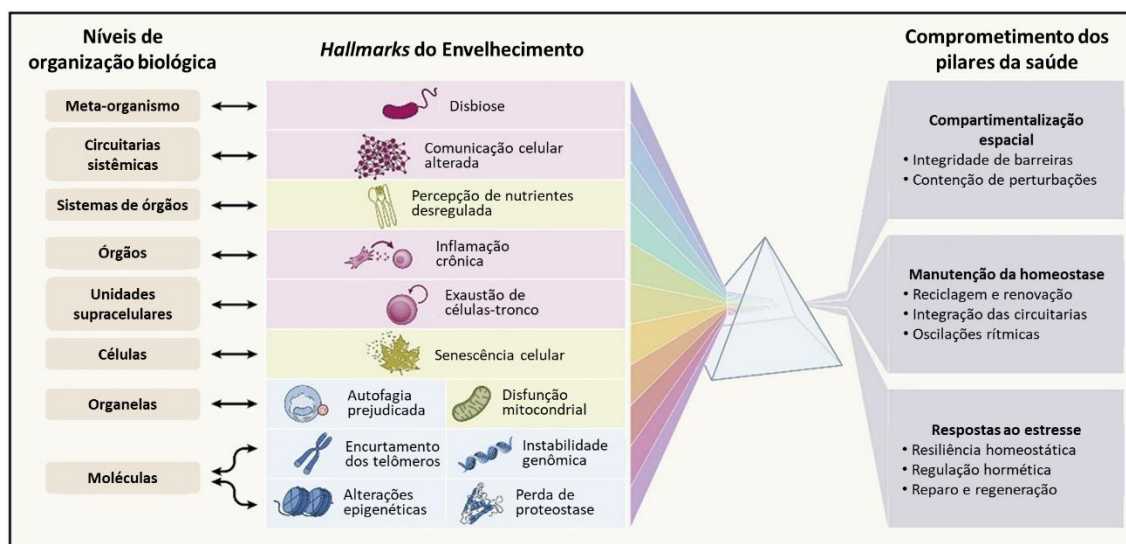
É importante destacar que o diagnóstico da DA, embora tradicionalmente clínico, vem sendo complementado por biomarcadores de imagem (PET com traçadores para o peptídeo beta-amiloide ($A\beta_{1-42}$) ou TAU) e por análise do líquido (níveis de $A\beta_{1-42}$, TAU total e fosfo-TAU), permitindo a identificação de fases pré-clínicas da doença, antes mesmo da perda cognitiva evidente.

Os 12 *Hallmarks* do Envelhecimento

O envelhecimento é um processo natural que afeta múltiplos níveis do organismo, desde moléculas até sistemas inteiros, e parece desempenhar um papel central no desenvolvimento da DA. Por ser um processo dinâmico, envolve alterações estruturais e funcionais em múltiplos compartimentos celulares. Essa interação multiescalar significa que danos em um nível, como alterações moleculares, podem levar a problemas celulares e, eventualmente, a disfunções sistêmicas no cérebro, contribuindo para a perda de memória e outras características da DA. Compreender esses processos ajuda a explicar por que a DA é mais comum em idosos.

Em 2023, López-Otín e colaboradores propuseram os “*hallmarks* do envelhecimento”, um conjunto de doze características que refletem as principais vias disfuncionais associadas ao declínio funcional das células e tecidos ao longo do tempo (Figura 1). Em edições mais recentes, essa lista foi expandida para incluir novos componentes relevantes para doenças crônicas, como a DA.

Figura 1. Integração dos *hallmarks* do envelhecimento. Esta é uma tradução não oficial de um artigo que apareceu em uma publicação da Elsevier. A Elsevier não endossou esta tradução.



Fonte: Adaptado de (López-Otín et al., 2023).

Os marcos do envelhecimento, como instabilidade genômica, encurtamento dos telômeros e inflamação crônica (*inflammaging*), são fatores que a pesquisa associa à DA. Por exemplo, a perda da proteostase, ou a incapacidade das células de manter proteínas em ordem, está ligada à acumulação de beta-amiloide e tau, proteínas típicas da DA. Além

disso, a disfunção mitocondrial e a senescência celular, onde células param de se dividir e liberam substâncias inflamatórias, parecem agravar a neurodegeneração. Esses processos, interligados, sugerem que o envelhecimento contribui significativamente para a patologia da DA.

O envelhecimento leva a uma erosão progressiva da saúde, afetando a capacidade do cérebro de manter sua homeostase, como a reciclagem celular e os ritmos circadianos, o que pode acelerar o declínio cognitivo na DA. A perda de barreiras biológicas, como a barreira hematoencefálica, pode permitir a entrada de substâncias tóxicas, piorando a inflamação. A redução na resposta ao estresse, como a regeneração tecidual, torna o cérebro mais vulnerável. Estratégias terapêuticas que visem múltiplos aspectos do envelhecimento, como reduzir a inflamação ou melhorar a proteostase, podem ajudar a mitigar os efeitos da DA, embora mais pesquisas sejam necessárias.

A seguir, apresentam-se os 12 *hallmarks*:

- 1) Instabilidade genômica
- 2) Encurtamento dos telômeros
- 3) Alterações epigenéticas
- 4) Perda da proteostase
- 5) Detecção alterada de nutrientes
- 6) Disfunção Mitocondrial
- 7) Senescência Celular
- 8) Exaustão de Células-Tronco
- 9) Comunicação intracelular comprometida
- 10) Inflamação Crônica de Baixo Grau
- 11) Problemas na Inflamação Estocástica
- 12) Disbiose

Entre os 12 hallmarks do envelhecimento, quatro se destacam por sua íntima relação com os mecanismos fisiopatológicos centrais da DA. Esses componentes não apenas contribuem isoladamente para o comprometimento neuronal, mas interagem sinergicamente, agravando a perda sináptica, o acúmulo de proteínas tóxicas e a disfunção de circuitos corticais e límbicos.

A) Disfunção mitocondrial

As mitocôndrias são organelas essenciais para o metabolismo energético, regulação do cálcio intracelular, sinalização redox e indução de apoptose. Neurônios, por

sua elevada taxa metabólica e baixa capacidade regenerativa, são particularmente vulneráveis a falhas mitocondriais. Na DA, há alterações estruturais e funcionais mitocondriais precoces, incluindo:

- Redução na atividade dos complexos I e IV da cadeia transportadora de elétrons;
- Acúmulo de mutações no DNA mitocondrial (mtDNA), especialmente nas regiões codificadoras de subunidades respiratórias;
- Liberação exacerbada de espécies reativas de oxigênio (ROS), promovendo danos oxidativos a proteínas, lipídios de membrana e ácidos nucleicos;
- Disfunção no transporte mitocondrial axonal, que prejudica a redistribuição energética para regiões sinápticas ativas.

Além disso, a presença de β -amiloide no interior mitocondrial compromete enzimas-chave como a citocromo c oxidase, intensificando a disfunção bioenergética. Tais eventos reduzem a reserva metabólica do neurônio e precipitam sua vulnerabilidade a estímulos excitotóxicos e inflamatórios.

B) Senescência celular

A senescência celular é um estado de parada proliferativa estável, associado à secreção de um perfil inflamatório conhecido como fenótipo secretor associado à senescência (SASP). Embora neurônios não se dividam, outras células do cérebro — como astrócitos, oligodendrócitos e células progenitoras neurais — podem entrar em senescência, contribuindo para a disfunção do microambiente neural.

Na DA, observam-se evidências crescentes de:

- Acúmulo de astrócitos senescentes que secretam citocinas como IL-6, IL-1 β e MMPs (metaloproteinases de matriz), afetando a integridade sináptica;
- Redução na capacidade de diferenciação de células-tronco neurais do hipocampo, impactando negativamente a neurogênese adulta;
- Indução de senescência prematura por oligômeros de A β ₁₋₄₂ e proteína TAU fosforilada, que ativam vias de dano ao DNA e aumentam a expressão de CDKN2A/p16INK4a e p21(CIP1/Waf1).

A perpetuação do SASP acarreta disfunção sináptica e exacerba a inflamação, criando um ambiente permissivo à degeneração progressiva. Estratégias terapêuticas baseadas na remoção seletiva de células senescentes (senolíticos) ou na modulação do

SASP (senomórficos) têm emergido como abordagens promissoras em modelos experimentais de DA.

C) Alterações epigenéticas

A epigenética regula a expressão gênica sem modificar a sequência do DNA, e envolve mecanismos como metilação de citosinas, modificação de histonas e ação de RNAs não codificantes. No envelhecimento e na DA, o epigenoma sofre alterações que afetam negativamente a plasticidade sináptica, a resposta ao estresse e os mecanismos de reparo neuronal.

Evidências recentes apontam para:

- Hipometilação global do DNA e hipermetilação localizada em promotores de genes neuroprotetores;
- Desbalanceamento das marcas em histonas, com redução de H3K27ac (ativadora) e aumento de H3K9me2/3 (repressoras), levando à repressão de genes envolvidos em neurogênese e sinaptogênese;
- Deregulação de microRNAs, como o miR-29, miR-132 e miR-155, que modulam negativamente a expressão de genes relacionados à produção de A β ₁₋₄₂, à resposta inflamatória e à apoptose.

Estas alterações contribuem para o silenciamento de redes gênicas protetoras e favorecem a ativação de vias pró-degenerativas, sugerindo que a modulação epigenética pode representar um eixo terapêutico de grande potencial na DA.

D) Inflamação crônica de baixo grau (“*inflammaging*”)

Com o envelhecimento, o sistema imunológico adquire um perfil pró-inflamatório persistente, mesmo na ausência de infecção ativa. Essa inflamação crônica e de baixa intensidade está presente nos cérebros de indivíduos com DA e contribui decisivamente para a perpetuação do dano neuronal.

Dentre os mecanismos mais relevantes, destacam-se:

- Ativação constante da microglia, com perda de sua capacidade fagocítica e aumento da liberação de citocinas tóxicas (TNF- α , IL-1 β , IL-6);
- Reatividade astrocitária exacerbada, que compromete a homeostase iônica e metabólica do ambiente sináptico;
- Redução de mecanismos resolutivos da inflamação, como o eixo TGF- β e as resolvinas derivadas de ácidos graxos ômega-3.

A inflamação persistente compromete a depuração de A β ₁₋₄₂, favorece a hiperfosforilação de TAU, e interage negativamente com a disfunção mitocondrial e a senescência celular, configurando um circuito de retroalimentação patológica. Além disso, variantes genéticas em genes como TREM2, que regula a ativação microglial, conferem risco aumentado para a DA, reforçando o papel da resposta imune inata na modulação da vulnerabilidade neuronal.

Em resumo, as características do envelhecimento interagem de forma complexa, criando um ambiente cerebral favorável ao surgimento e progressão da DA. A inclusão desses conceitos na fisiopatologia da DA reforça a necessidade de abordagens terapêuticas que não apenas foquem em alvos moleculares isolados, mas tratem a biologia do envelhecimento como um todo.

Aspectos Moleculares da Doença de Alzheimer

A fisiopatologia da DA envolve uma rede de alterações celulares e bioquímicas que convergem para a perda progressiva da conectividade sináptica, disfunção dos circuitos neurais e comprometimento cognitivo. Ao longo das últimas décadas, diversos modelos mecanísticos foram propostos para explicar o desencadeamento e a progressão da neurodegeneração. Entre eles, destacam-se a hipótese colinérgica, a cascata amiloide, a disfunção da proteína TAU, a resposta neuroinflamatória persistente e os desequilíbrios redox associados ao estresse oxidativo.

Esses mecanismos, embora descritos separadamente, compartilham pontos de intersecção e atuam de maneira interdependente. A ativação de um deles tende a influenciar e amplificar os demais, intensificando o colapso funcional das redes neuronais. A seguir, são apresentados os principais componentes moleculares implicados na DA, com ênfase em sua contribuição para o declínio cognitivo e a perda estrutural observada nas fases clínicas da doença.

- **Hipótese Colinérgica**

A hipótese colinérgica foi uma das primeiras propostas para explicar os déficits cognitivos observados na DA. Essa teoria baseia-se na observação da perda de neurônios colinérgicos nos núcleos basais do prosencéfalo, especialmente no núcleo basal de Meynert, área responsável pela projeção de fibras colinérgicas para o córtex e o hipocampo — regiões diretamente envolvidas nos processos de memória e aprendizado.

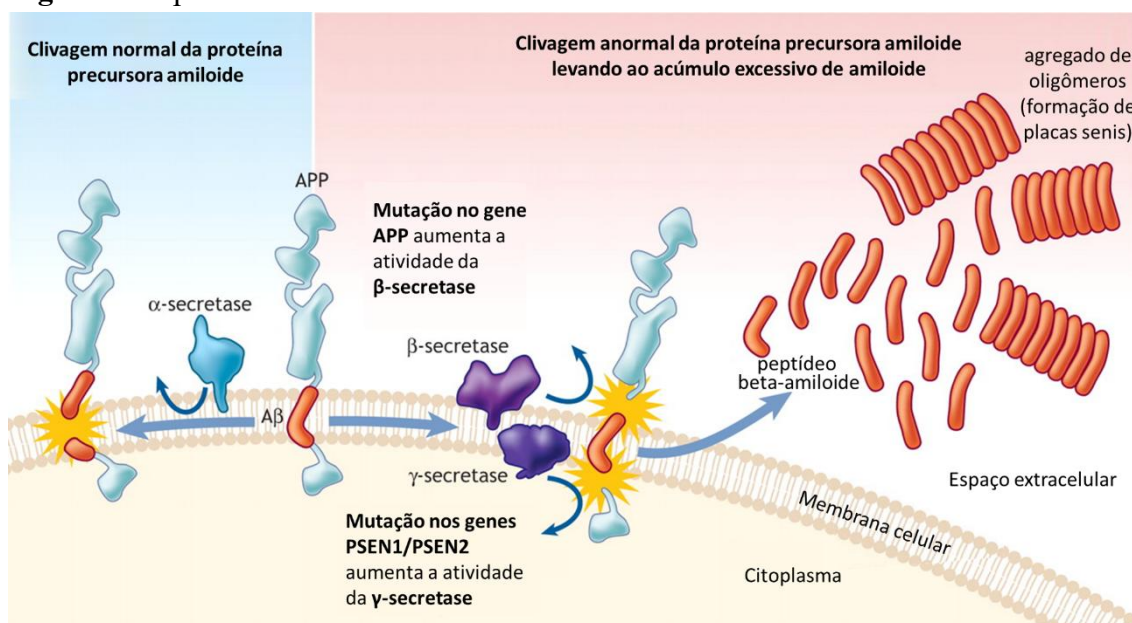
A acetilcolina (ACh), principal neurotransmissor desse sistema, desempenha papel relevante na modulação da plasticidade sináptica, atenção seletiva, codificação de memórias e excitação cortical. A diminuição dos níveis de ACh observada na DA resulta não apenas da morte neuronal, mas também da redução da atividade da enzima colina acetiltransferase (ChAT), responsável por sua síntese.

Do ponto de vista terapêutico, os inibidores da acetilcolinesterase (iAChE) — como donepezila, galantamina e rivastigmina — prolongam a disponibilidade de ACh na fenda sináptica, ao inibir sua degradação. Embora não alterem a progressão subjacente da doença, esses fármacos promovem benefício sintomático modesto, especialmente em estágios leves a moderados, melhorando temporariamente a cognição e a funcionalidade diária. O declínio colinérgico, por sua vez, interage com outras vias patológicas, como o acúmulo de β -amiloide e a inflamação sináptica, amplificando os danos à rede neural.

• Hipótese Amiloide

A hipótese amiloide, proposta originalmente nos anos 1990, sugere que o acúmulo cerebral de $A\beta_{1-42}$ constitui um evento inicial no processo patológico da DA. Esses peptídeos derivam da clivagem sequencial da proteína precursora amiloide (APP) pelas enzimas β -secretase (BACE1) e γ -secretase (Figura 2). O fragmento $A\beta_{1-42}$, por sua baixa solubilidade e elevada propensão à agregação, tende a formar oligômeros solúveis e, posteriormente, depósitos insolúveis extracelulares, conhecidos como placas senis.

Figura 2. Hipótese amiloide.



Fonte: Adaptado de (Patterson et al., 2008).

Estudos experimentais demonstraram que os oligômeros $A\beta_{1-42}$ solúveis interferem na transmissão sináptica, desorganizam os receptores de glutamato, promovem influxo desregulado de cálcio e ativam microglia de maneira aberrante. Essas alterações culminam em perda da plasticidade, danos estruturais às espinhas dendríticas e prejuízo na consolidação mnêmica.

Apesar do robusto embasamento experimental, a tradução clínica da hipótese amiloide tem enfrentado obstáculos. Diversos ensaios clínicos com agentes anti- $A\beta_{1-42}$, como vacinas, inibidores de secretases e anticorpos monoclonais, falharam em demonstrar benefício cognitivo significativo. Entre os agentes recentemente aprovados, como aducanumabe e lecanemabe, observou-se redução na carga de $A\beta_{1-42}$ cerebral por imagem, mas com resultados heterogêneos em relação à progressão clínica. Efeitos adversos, como edema vasogênico (ARIA), também levantam preocupações sobre a segurança desses compostos.

A hipótese amiloide permanece como eixo central de pesquisa, mas hoje se reconhece que seu papel deve ser interpretado em conjunto com os demais mecanismos patológicos.

- **Hipótese TAU**

A proteína TAU é uma proteína associada a microtúbulos (MAPs) altamente expressa em neurônios, especialmente nos axônios, onde atua na estabilização e organização do citoesqueleto. Na DA, TAU sofre hiperfosforilação por ação de quinases como GSK3 β e CDK5, perdendo sua afinidade pelos microtúbulos. Essa modificação leva à formação de agregados insolúveis que se acumulam no citoplasma neuronal, conhecidos como emaranhados neurofibrilares (*neurofibrillary tangles* – NFTs).

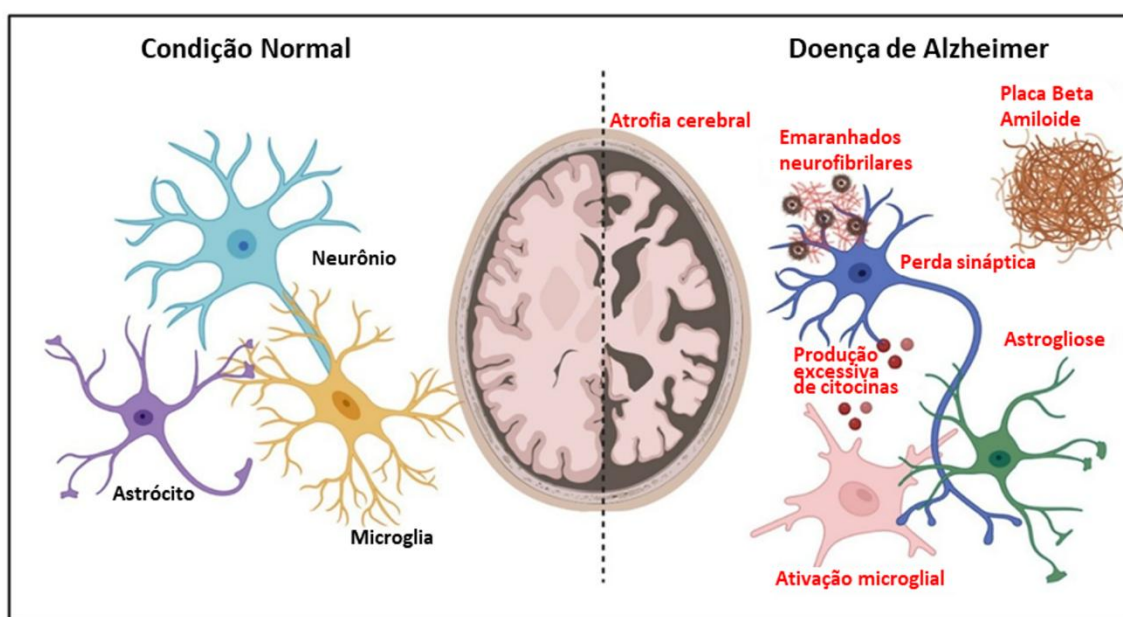
O acúmulo de TAU patológica interfere na organização axonal, desestabiliza os microtúbulos, prejudica o transporte de organelas e vesículas sinápticas e desencadeia vias apoptóticas. Ao contrário do β -amiloide, cuja distribuição é variável, a progressão dos NFTs segue um padrão espacial previsível, descrito pelos estágios de Braak, que se correlaciona diretamente com o grau de comprometimento cognitivo.

Além disso, TAU anormal pode se propagar de célula a célula por mecanismos similares à prionopatia, espalhando a disfunção para regiões inicialmente íntegras. Por esse motivo, estratégias terapêuticas direcionadas à TAU, incluindo anticorpos, moduladores de quinases e compostos antiagregantes, têm recebido atenção crescente.

• Neuroinflamação

A neuroinflamação é caracterizada pela ativação persistente de células gliais, em especial micróglia e astrócitos, em resposta a sinais de dano tecidual, acúmulo de proteínas anormais e alterações na homeostase do ambiente extracelular. Embora a resposta imune inata cerebral desempenhe funções protetoras em condições fisiológicas, sua ativação crônica na DA passa a ser lesiva (Figura 3).

Figura 3. Características patológicas da doença de Alzheimer. Alterações patogênicas em cérebros com DA em comparação com cérebros normais.



Fonte: Adaptado de (Shajahan; Kumar; Ramli, 2024).

A atrofia cerebral causada pela perda neuronal é visível no nível anatômico macroscópico. No nível microscópico, são detectados β amiloide tóxico, desenvolvimento de emaranhado neurofibrilar intraneuronal, perda sináptica, ativação da microglia, astrogliose, superprodução de citocinas e distrofia de neuritos

A micróglia ativada secreta citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β , TNF- α e IL-6), quimiocinas e espécies reativas que alteram a permeabilidade da barreira hematoencefálica e comprometem a integridade sináptica. Os astrócitos reativos, por sua vez, sofrem hipertrofia, expressam marcadores como GFAP e reduzem sua capacidade de recaptar glutamato, contribuindo para excitotoxicidade.

A resposta inflamatória é exacerbada pela presença de β -amiloide e TAU patológica, que atuam como estímulos contínuos para o sistema imune residente. A

incapacidade de resolução inflamatória perpetua o dano e interfere nos mecanismos de plasticidade e reparo neural. Além disso, disfunções na fagocitose de debris celulares e proteínas mal conformadas contribuem para o acúmulo progressivo de material neurotóxico.

Em modelos experimentais e em tecidos humanos, a modulação da neuroinflamação tem demonstrado potencial para reverter déficits sinápticos e cognitivos, o que justifica o interesse em terapias imunomoduladoras como parte das estratégias combinadas para a DA.

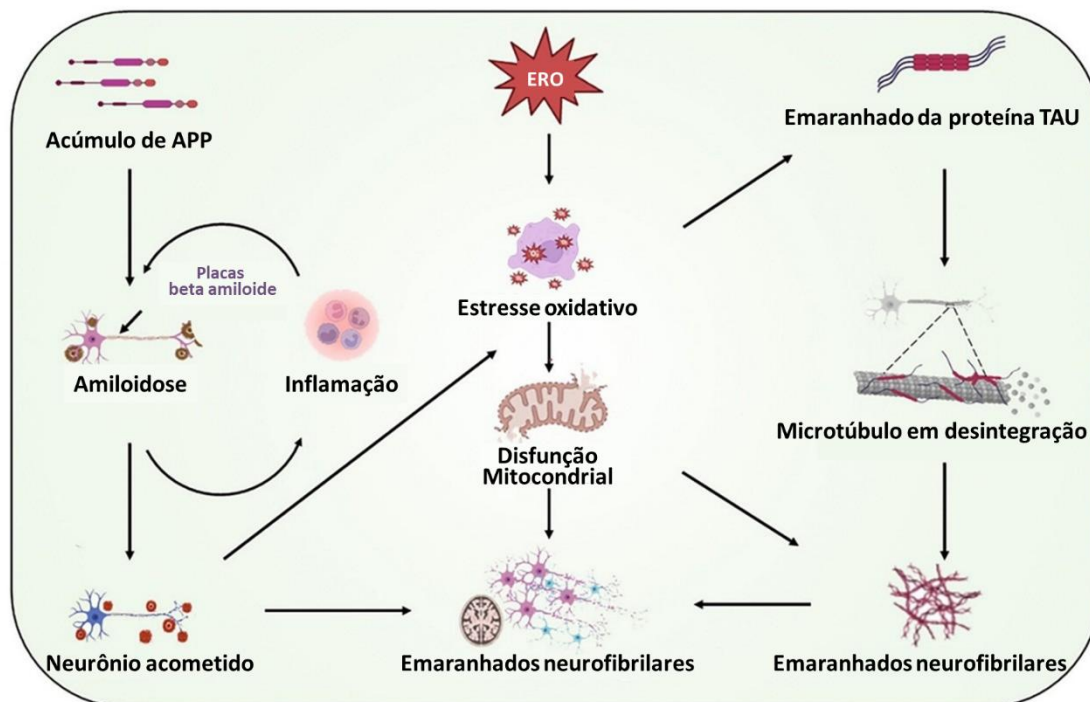
- **Estresse Oxidativo e disfunção mitocondrial**

O estresse oxidativo refere-se à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) em relação à capacidade antioxidante do organismo. O cérebro, por seu alto consumo de oxigênio e abundância de ácidos graxos poli-insaturados, é especialmente vulnerável à peroxidação lipídica e à oxidação de proteínas e DNA.

Na DA, há evidências consistentes de aumento da produção de ROS por mitocôndrias disfuncionais, ativação microglial e presença de metais redox ativos (como ferro e cobre) associados aos depósitos amiloides. Os danos oxidativos contribuem para a instabilidade genômica, disfunção proteica, perda da fluidez de membranas celulares e falência de vias de sinalização neuronal.

O A β_{1-42} exerce efeitos deletérios diretos sobre a bioenergética celular ao interagir com componentes da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, especialmente os complexos I e IV. Essa interferência compromete a fosforilação oxidativa e favorece o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), desencadeando um ciclo disfuncional progressivo. A disfunção mitocondrial, por sua vez, compromete a homeostase redox e ativa vias apoptóticas intrínsecas, culminando na morte neuronal (Figura 4). Na DA, esse processo adquire caráter ciclo autoperpetuante de feedback positivo: o acúmulo de A β_{1-42} aumenta o estresse oxidativo mitocondrial, que, por sua vez, estimula ainda mais a produção e deposição de A β_{1-42} , criando um circuito patológico de retroalimentação. Esse ciclo vicioso contribui para a natureza progressiva e irreversível da neurodegeneração, tornando a disfunção mitocondrial tanto um desencadeador quanto um amplificador dos danos estruturais e funcionais observados no cérebro afetado.

Figura 4. Mecanismos moleculares envolvidos na DA.



Fonte: Adaptado de (Nasb; Tao; Chen, 2024).

Paralelamente, observa-se redução na expressão e na atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase. A via de sinalização regulada por Nrf2, eixo central da resposta antioxidante celular, encontra-se deprimida nos cérebros afetados, o que agrava a vulnerabilidade ao estresse ambiental e metabólico (Heurtaux et al., 2022).

Estratégias terapêuticas que visam restaurar o equilíbrio redox — incluindo compostos naturais, como polifenóis, ou indutores de Nrf2 — têm demonstrado efeito neuroprotetor em modelos pré-clínicos, embora a transposição desses achados para a prática clínica ainda enfrente desafios consideráveis. A **Tabela 1** sintetiza as principais hipóteses fisiopatológicas da DA.

Tabela 1: Principais hipóteses fisiopatológicas da Doença de Alzheimer.

Hipótese	Mecanismo Central	Evidências Principais	Limitações / Considerações
Colinérgica	Déficit na neurotransmissão colinérgica (↓ acetilcolina e degeneração de neurônios colinérgicos do núcleo basal de Meynert)	↓ atividade da colina acetiltransferase (ChAT); resposta parcial a inibidores de acetilcolinesterase (donepezila, rivastigmina, galantamina)	Explica sintomas iniciais, mas não o processo neurodegenerativo progressivo
Amiloide (ou da cascata amiloide)	Acúmulo de β -amiloide ($A\beta_{1-42}$), principalmente $A\beta_{1-42}$, formando placas senis extracelulares	Mutação nos genes APP, PSEN1/2; acúmulo de $A\beta_{1-42}$ tóxico; detecção de placas por PET/biomarcadores; ensaios clínicos com anticorpos monoclonais anti- $A\beta_{1-42}$ (aducanumabe, lecanemabe)	Nem todos os indivíduos com placas desenvolvem DA; início da cascata ainda é controverso; benefícios clínicos limitados nos ensaios
Tau/ Emaranhados Neurofibrilares	Hiperfosforilação da proteína tau → formação de emaranhados intracelulares → disfunção do citoesqueleto	Presença de NFTs em cérebros de pacientes; correlação topográfica com estágios de Braak e severidade clínica; propagação prion-like de TAU patológica	Taupatia também presente em outras demências; interação com $A\beta_{1-42}$ ainda não totalmente esclarecida
Inflamatória/ Neuroinflamação	Ativação crônica de micróglia e astrócitos → liberação de citocinas pró-inflamatórias	↑ TNF- α , IL-1 β , IL-6; ativação de microglia e astrogliose; variantes genéticas em TREM2 associadas a risco; evidência de falha nos mecanismos resolutivos da inflamação	Ainda se discute se é causa primária ou consequência; difícil distinguir papel protetor inicial da resposta inflamatória
Estresse Oxidativo	Produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) → dano a lipídios, proteínas e DNA	↑ marcadores de dano oxidativo (MDA, 4-HNE, 8-OHdG); disfunção de enzimas antioxidantes (SOD, catalase, GPx); depressão da via Nrf2	Papel considerado complementar; potencializa a neurodegeneração mas não é visto como evento primário isolado
Mitocondrial / Disfunção Energética	Comprometimento da função mitocondrial → ↓ ATP, ↑ ROS, desregulação do cálcio intracelular	Alterações nos complexos I e IV da cadeia respiratória; acúmulo de mutações em mtDNA; interação direta $A\beta_{1-42}$ /TAU-mitocôndria; ciclo autoperpetuante de feedback positivo entre $A\beta_{1-42}$ e estresse oxidativo mitocondrial respiratória; interação	Hipótese integrativa: conecta-se a estresse oxidativo, inflamação e apoptose neuronal

Aspectos Genéticos da Doença de Alzheimer

A DA possui etiologia multifatorial, emergindo da interação dinâmica entre fatores ambientais, biológicos e genéticos ao longo da vida. Embora o envelhecimento represente o principal fator de risco, a predisposição genética exerce papel determinante no início e na progressão da enfermidade. Diversos genes modulam processos importantes, como a resposta ao estresse oxidativo e a depuração de proteínas anormais, incluindo β -amiloide e TAU hiperfosforilada. O reconhecimento desses determinantes genéticos é essencial para aprimorar a estratificação de risco, favorecer o diagnóstico precoce e orientar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas.

Nas últimas décadas, avanços em genômica permitiram identificar dois perfis genéticos distintos de Alzheimer: a forma familiar de início precoce e a forma esporádica de início tardio, cada uma associada a marcadores específicos. Além desses, mecanismos epigenéticos — capazes de regular a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA — também têm sido implicados na patogênese da doença, ao impactarem vias relacionadas à plasticidade sináptica, metabolismo energético e resposta inflamatória.

Os genes determinísticos relacionados à forma familiar de início precoce contrastam com os genes de risco associados à forma esporádica, refletindo mecanismos distintos, embora interconectados, de vulnerabilidade à doença. Paralelamente, alterações epigenéticas — como a metilação do DNA, as modificações pós-traducionais de histonas e a regulação por microRNAs — modulam a expressão de genes-chave envolvidos na homeostase neuronal. Esses processos epigenéticos adicionam uma camada de complexidade à fisiopatologia, atuando como ponte entre predisposição genética, envelhecimento e fatores ambientais, e contribuindo para a heterogeneidade clínica observada na DA.

- **Doença de Alzheimer Familiar (DAF) – Início Precoce**

A forma familiar da Doença de Alzheimer (DAF), também conhecida como Doença de Alzheimer de início precoce familiar, tipicamente se manifesta antes dos 65 anos de idade e representa uma minoria dos casos diagnosticados (Tcw; Goate, 2017). Esta forma segue um padrão de herança autossômica dominante e é caracterizada por uma progressão clínica mais rápida em comparação com a forma esporádica. Estudos

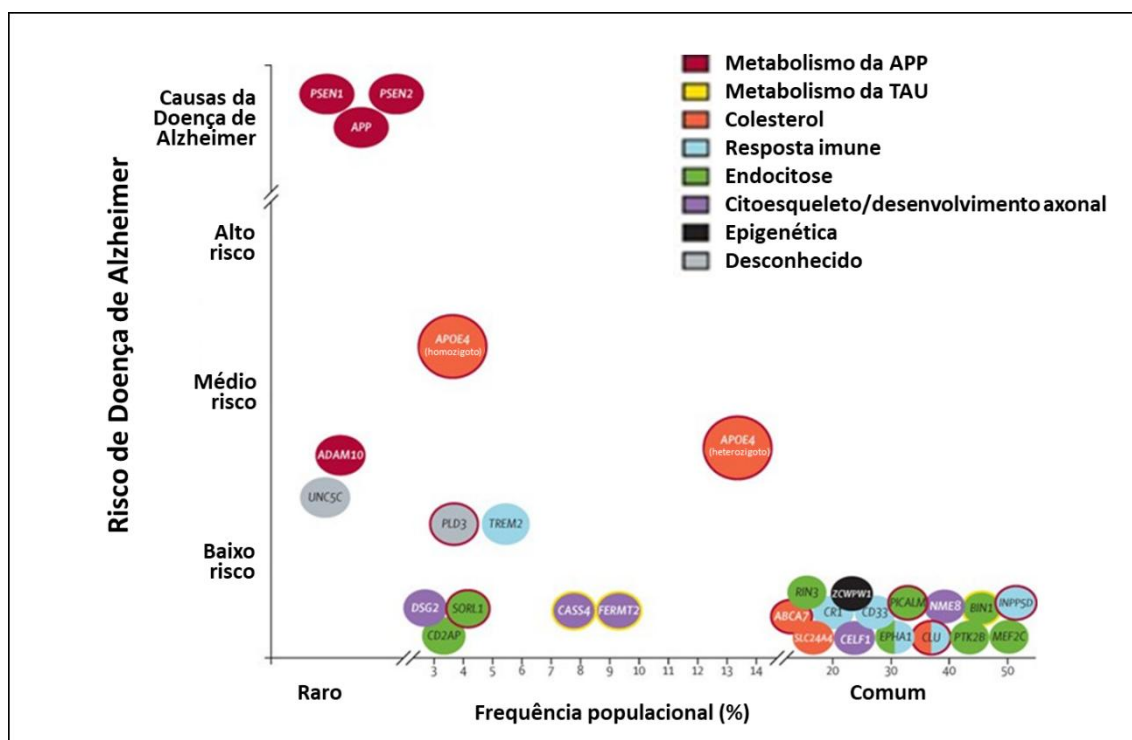
pioneiros sobre a DAF foram fundamentais para a formulação da hipótese amiloide, pois identificaram mutações em genes relacionados ao processamento da proteína precursora amiloide (APP) que aumentam a produção de fragmentos de $A\beta_{1-42}$ mais propensos à agregação. A Tabela 2 mostra a distinção entre os genes e suas contribuições para a DAF, com base em estudos genéticos.

Tabela 2. Genes associados à Doença de Alzheimer Familiar (DAF).

Gene	Localização Cromossômica	Função Principal	Impacto das Mutações
APP	Cromossomo 21	Codifica a proteína precursora amiloide	Aumenta produção de Aβ ₁₋₄₂ , agregação tóxica
PSEN1	Cromossomo 14	Componente da γ-secretase, cliva APP	Altera proporção Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀ , mais tóxico
PSEN2	Cromossomo 1	Similar à PSEN1, cliva APP	Menos comum, variabilidade fenotípica

A Figura 5 demonstra de forma integrada, a relação entre genes associados à DA, sua frequência populacional e o nível de risco conferido para o desenvolvimento da doença.

Figura 5. Genes envolvidos na DA e sua frequência na população.



Fonte: Adaptado de (Rana et al., 2019).

Três genes são particularmente relevantes neste contexto:

- **APP (*Amyloid Precursor Protein*):** O gene APP, localizado no cromossomo 21, codifica a proteína precursora amiloide. Mutações neste gene alteram os sítios de

clivagem da proteína, resultando em uma maior produção de $A\beta_{1-42}$, que é altamente hidrofóbico e tende a formar agregados neurotóxicos. É notável que indivíduos com síndrome de Down, que possuem trissomia do cromossomo 21 e, consequentemente, uma cópia extra do gene APP, apresentam uma prevalência aumentada de DA, o que ressalta a importância deste gene na patogênese da doença.

- **PSEN1 (Presenilina-1):** O gene PSEN1, situado no cromossomo 14, codifica a presenilina-1, um componente crucial do complexo γ -secretase responsável pela clivagem da APP. Mutações em PSEN1 perturbam a função normal da γ -secretase, levando a uma alteração na proporção de $A\beta_{42}$ para $A\beta_{40}$, favorecendo o acúmulo de formas mais tóxicas e insolúveis de $A\beta_{1-42}$. Mutações em PSEN1 são a causa genética mais comum da DAF.
- **PSEN2 (Presenilina-2):** O gene PSEN2, localizado no cromossomo 1, codifica a presenilina-2, que compartilha similaridades funcionais com a presenilina-1. Embora menos frequentes, mutações em PSEN2 também podem levar à DAF, frequentemente associadas a uma maior variabilidade fenotípica e uma idade de início menos previsível.

Estudos utilizando modelos transgênicos que expressam essas mutações revelaram não apenas o acúmulo precoce de placas amiloides, mas também alterações sinápticas, inflamação glial e disfunções mitocondriais. Essas plataformas experimentais continuam a ser essenciais para a avaliação de novas estratégias terapêuticas voltadas para as etapas iniciais da cascata patológica da DA (Sanchez-Varo *et al.*, 2022).

- **Doença de Alzheimer Esporádica – Suscetibilidade Genética**

A forma esporádica da DA, que se manifesta tipicamente após os 65 anos, é influenciada por uma complexa interação entre fatores ambientais, o processo de envelhecimento e variantes genéticas que conferem suscetibilidade. Dentre os fatores genéticos, o alelo $\epsilon 4$ do gene APOE (apolipoproteína E) é o mais significativo. O gene APOE codifica a apolipoproteína E, uma proteína envolvida no transporte de lipídios e na clearance do $A\beta_{1-42}$ no cérebro (Fortea *et al.*, 2024). Existem três alelos principais de APOE: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. O alelo $\epsilon 4$ está presente em aproximadamente 15 a 20% da população e é associado a um aumento dose-dependente do risco de desenvolver DA esporádica. Indivíduos homozigotos para $\epsilon 4$ (ou seja, que possuem duas cópias do alelo $\epsilon 4$) têm um

risco significativamente maior e tendem a desenvolver a doença em uma idade mais precoce em comparação com heterozigotos (que possuem uma cópia) ou não portadores.

A isoforma ApoE4 é menos eficiente na remoção de A β ₁₋₄₂ do espaço extracelular, o que favorece sua acumulação e a formação de placas amiloides, um dos hallmarks da DA. Além disso, ApoE4 está associada a uma maior neuroinflamação, o que pode exacerbar o dano neuronal. Recentemente, (Fortea et al., 2024) sugeriu que indivíduos homozigotos para o alelo APOE ϵ 4 podem representar uma forma distinta de DA, com penetrância quase completa e características patológicas e de biomarcadores semelhantes às formas autossômicas dominantes da doença. Isso destaca a importância do genótipo APOE na estratificação de risco e potencialmente na abordagem terapêutica.

Além do APOE, estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram múltiplos outros loci genéticos que conferem risco para DA esporádica. Entre esses, destacam-se TREM2, CLU, CR1, PICALM e BIN1, associados a funções como resposta imune, tráfego vesicular e metabolismo lipídico, reforçando o caráter multifatorial da DA. A Tabela 3 reflete a diversidade de processos biológicos envolvidos na DA esporádica.

Tabela 3: Genes Associados à Doença de Alzheimer Esporádica.

Gene	Função Principal	Impacto na DA
TREM2	Fagocitose, resposta inflamatória, remoção de A β ₁₋₄₂	Variantes raras aumentam risco, como R47H
CLU	Remoção de A β ₁₋₄₂ , regulação da apoptose	Modesto aumento no risco
CR1	Resposta imune inata, remoção de A β ₁₋₄₂	Afeta a remoção mediada pelo complemento
PICALM	Tráfego vesicular, endocitose	Influencia processamento de APP e A β ₁₋₄₂
BIN1	Função sináptica, tráfego vesicular	Afeta integridade sináptica

Epigenética e Regulação da Expressão Gênica

Na DA, os mecanismos epigenéticos vêm ganhando relevância como moduladores centrais da expressão gênica, conectando fatores ambientais, envelhecimento celular e predisposição genética. Esses mecanismos — que incluem a metilação do DNA, as modificações pós-traducionais de histonas e a regulação por RNAs não codificantes — têm a capacidade de reprogramar o transcriptoma neuronal sem alterar a sequência de DNA. Na DA, essas alterações afetam diretamente genes relacionados à plasticidade sináptica, resposta inflamatória, homeostase mitocondrial e

liberação de proteínas tóxicas, contribuindo para a vulnerabilidade progressiva dos circuitos neuronais envolvidos na memória e cognição (De Plano et al., 2024; Liu; Jiao; Shen, 2018)

Evidências crescentes demonstram que exposições ambientais, como o tabagismo crônico, a ingestão frequente de cafeína ou a exposição ocupacional a pesticidas, podem desencadear alterações epigenéticas, tensões em genes associados à DA (Angelopoulou et al., 2022). Essas modificações incluem, por exemplo, a hipermetilação de promotores de genes neuroprotetores, a hipoacetilação de histonas em regiões sinápticas, e a alteração no perfil de microRNAs responsáveis por regular a produção de β -amiloide, a fosforilação da proteína TAU e a ativação da microglia (Arechederra et al., 2021; Ciceri; Rotllant; Maes, 2017). Tais eventos epigenéticos não apenas refletem o impacto cumulativo de fatores externos sobre o cérebro envelhecido, mas também abrem novas possibilidades para estratégias terapêuticas personalizadas e para o uso de biomarcadores epigenéticos em fases pré-clínicas da doença.

A Tabela 4 demonstra diferentes mecanismos epigenéticos de forma específica para a patogênese da DA. A metilação aberrante do DNA, por exemplo, afeta genes como RECK e BDNF, alterando a deposição de $A\beta_{1-42}$ e a neurogênese, respectivamente. Modificações em histórias, como a redução de marcas ativadas (ex. H4K27ac), comprometem a expressão de genes sinápticos. Além disso, a desregulação de microRNAs — como miR-132, miR-29 e miR-155 — tem sido implicada na fosforilação da TAU, produção de $A\beta_{1-42}$ e neuroinflamação crônica, reforçando o papel multifatorial e dinâmico da epigenética na progressão da DA.

Tabela 4: Principais Mecanismos Epigenéticos da Doença de Alzheimer.

Mecanismo Epgenético	Alvo/Gene afetado	Efeito na DA	Referências
Metilação do DNA	Gene <i>RECK</i>	Hipermetilação → ↑ deposição de $A\beta_{1-42}$	(Nakamura et al., 2021)
	<i>BDNF</i>	Hipermetilação → ↓ neurogênese	(Aarons et al., 2019)
	<i>SORL1</i>	Hipometilação → ↑ processamento de APP	(Cuccaro et al., 2016)
Modificação de histonas	<i>PSEN 1</i>	↓ H4K16ac → ↑ produção de $A\beta_{1-42}$	(Narayan et al., 2015)

MicroRNAs	Genes sinápticos	↓ H4K27ac → perda de plasticidade	(Geng et al., 2021)
	miR-132	↓ expressão → ↑ fosfo-TAU	(Zhang; Bian, 2021)
	miR-29	↓ expressão → ↑ produção de Aβ ₁₋₄₂	(Pereira et al., 2016)
	miR-155	↑ expressão → Neuroinflamação	(Zingale; Gugliandolo; Mazzon, 2021)

Conclusão

A DA é resultado de um conjunto complexo de eventos biológicos que envolvem desde o envelhecimento celular até alterações genéticas e epigenéticas que culminam na perda progressiva de função neuronal. Os processos descritos neste capítulo — déficit colinérgico, acúmulo de β-amiloide, disfunção da proteína TAU, resposta neuroinflamatória persistente e estresse oxidativo — não ocorrem de maneira isolada, mas sim em interação contínua com as características do envelhecimento, como disfunção mitocondrial, alterações epigenéticas e senescência celular.

As evidências genéticas mostram que tanto as formas familiares quanto esporádicas da DA compartilham vias patológicas comuns, ainda que com manifestações clínicas distintas. A influência de variantes como APOE ε4 e TREM2, bem como o papel da regulação epigenética via metilação de DNA, modificações em histonas e microRNAs, amplia a compreensão sobre a diversidade fenotípica da doença.

Apesar dos avanços recentes — incluindo o desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti- Aβ₁₋₄₂ e o reconhecimento de novos alvos terapêuticos — ainda existem lacunas significativas. Por exemplo, as razões pelas quais terapias anti-amiloides falham em muitos pacientes ou o papel emergente da microbiota intestinal na modulação da neuroinflamação permanecem áreas prioritárias de investigação. As perspectivas mais promissoras residem na adoção de abordagens terapêuticas integradas, capazes de atuar simultaneamente em múltiplas frentes patológicas. A medicina personalizada, fundamentada em biomarcadores genéticos, epigenéticos e inflamatórios, poderá no futuro direcionar intervenções mais eficazes e precoces, transformando a abordagem clínica da DA.

Referências

- AARONS, Toby *et al.* Dysregulation of *BDNF* in Prefrontal Cortex in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 69, n. 4, p. 1089–1097, 18 jun. 2019.
- ANGELOPOULOU, Efthalia *et al.* Environmental Impact on the Epigenetic Mechanisms Underlying Parkinson's Disease Pathogenesis: A Narrative Review. **Brain Sciences**, v. 12, n. 2, p. 175, 28 jan. 2022.
- ARECHEDERRA, María *et al.* Epigenetic Biomarkers for the Diagnosis and Treatment of Liver Disease. **Cancers**, v. 13, n. 6, p. 1265, 12 mar. 2021.
- CICERI, Filippo; ROTLLANT, David; MAES, Tamara. Understanding Epigenetic Alterations in Alzheimer's and Parkinson's Disease: Towards Targeted Biomarkers and Therapies. **Current Pharmaceutical Design**, v. 23, n. 5, p. 839–857, 23 mar. 2017.
- CUCCARO, Michael L. *et al.* *SORL1* mutations in early- and late-onset Alzheimer disease. **Neurology Genetics**, v. 2, n. 6, p. e116, dez. 2016.
- DE PLANO, Laura Maria *et al.* Epigenetic Changes in Alzheimer's Disease: DNA Methylation and Histone Modification. **Cells**, v. 13, n. 8, p. 719, 21 abr. 2024.
- FORTEA, Juan *et al.* APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. **Nature Medicine**, v. 30, n. 5, p. 1284–1291, maio 2024.
- GENG, Huixia *et al.* The Histone Modifications of Neuronal Plasticity. **Neural Plasticity**, v. 2021, p. 1–7, 11 fev. 2021.
- HEURTAUX, Tony *et al.* Normal and Pathological NRF2 Signalling in the Central Nervous System. **Antioxidants**, v. 11, n. 8, p. 1426, 22 jul. 2022.
- LIU, Xiaolei; JIAO, Bin; SHEN, Lu. The Epigenetics of Alzheimer's Disease: Factors and Therapeutic Implications. **Frontiers in Genetics**, v. 9, p. 579, 30 nov. 2018.
- LÓPEZ-OTÍN, Carlos *et al.* Hallmarks of aging: An expanding universe. **Cell**, v. 186, n. 2, p. 243–278, jan. 2023.
- NAKAMURA, Mai *et al.* GDE2-RECK controls ADAM10 α -secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein. **Science Translational Medicine**, v. 13, n. 585, p. eabe6178, 17 mar. 2021.
- NARAYAN, Pritika J. *et al.* Increased acetyl and total histone levels in post-mortem Alzheimer's disease brain. **Neurobiology of Disease**, v. 74, p. 281–294, fev. 2015.
- NASB, Mohammad; TAO, Weichu; CHEN, Ning. Alzheimer's Disease Puzzle: Delving into Pathogenesis Hypotheses. **aging and disease**, 2024.
- PATTERSON, C. *et al.* Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. **Canadian Medical Association Journal**, v. 178, n. 5, p. 548–556, 26 fev. 2008.

PEREIRA, Patrícia A. *et al.* Recombinant pre-miR-29b for Alzheimer's disease therapeutics. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 19946, 28 jan. 2016.

RANA, Pratip *et al.* Evaluation of the Common Molecular Basis in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 15, p. 3730, 30 jul. 2019.

SANCHEZ-VARO, Raquel *et al.* Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease: An Integrative Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5404, 12 maio 2022.

SHAJAHAN, Shah Rezlan; KUMAR, Suresh; RAMLI, Muhammad Danial Che. Unravelling the connection between COVID-19 and Alzheimer's disease: a comprehensive review. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, 8 jan. 2024.

TCW, Julia; GOATE, Alison M. Genetics of β -Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 7, n. 6, p. a024539, jun. 2017.

ZHANG, Meng; BIAN, Zhigang. Alzheimer's Disease and microRNA-132: A Widespread Pathological Factor and Potential Therapeutic Target. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, p. 687973, 24 maio 2021.

ZINGALE, Valeria Domenica; GUGLIANDOLO, Agnese; MAZZON, Emanuela. MiR-155: An Important Regulator of Neuroinflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 90, 22 dez. 2021.

CAPÍTULO 4

SEGURANÇA COMPARATIVA NA RECONSTRUÇÃO AUTÓLOGA DE MAMA COM RETALHOS ABDOMINAIS: META-ANÁLISE DE RETALHOS DIEP VERSUS TRAM

COMPARATIVE SAFETY OF ABDOMINALLY BASED AUTOLOGOUS RECONSTRUCTION: A RANDOM-EFFECTS META-ANALYSIS OF DIEP VERSUS TRAM FLAPS

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.04>

Submetido em: 11/10/2025

Revisado em: 15/10/2025

Publicado em: 16/10/2025

Donizete Junior Dalto

Fundação Hospitalar do Estado do Acre (FUNDHACRE), Programa de Residência

Médica em Cirurgia Geral, Rio Branco-AC

<http://lattes.cnpq.br/9561936191613509>

Ângela Cláudia Paixão Soares de Magalhães

Universidade Federal do Acre (UFAC), Departamento de Clínica Cirúrgica,

Rio Branco-AC

<http://lattes.cnpq.br/0664968398370735>

Miguel Lucas Silva Valente

Universidade Federal do Acre (UFAC), Centro de Ciências da Saúde e do Desporto

(CCSD), Rio Branco-AC

<http://lattes.cnpq.br/2335968697050913>

Resumo

O retalho perfurante da artéria epigástrica inferior profunda (DIEP) foi desenvolvido para reduzir a morbidade da parede abdominal associada ao retalho miocutâneo transversal do reto abdominal (TRAM). Contudo, persistem dúvidas sobre a segurança comparativa, especialmente em relação à necrose gordurosa e complicações do sítio doador. Esta meta-análise quantifica os riscos comparativos de necrose gordurosa e hérnia/abaulamento abdominal entre os retalhos DIEP e TRAM. Uma busca sistemática foi realizada nas

bases de dados MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science e Cochrane Library. Foram incluídos seis estudos para a análise de necrose gordurosa e três para hérnia/abaulamento, totalizando 1.656 participantes. A análise não mostrou diferença significativa no risco de necrose gordurosa entre os grupos (Risco Relativo [RR] 1,02; Intervalo de Confiança [IC] 95% 0,48–2,18; $p=0,953$), mas com alta heterogeneidade ($I^2=84,5\%$). Para hérnia/abaulamento, o retalho DIEP demonstrou um benefício claro, com uma redução de risco de 75% (RR 0,25; IC 95% 0,09–0,71; $p=0,029$) e baixa heterogeneidade ($I^2=1,4\%$). Conclui-se que o retalho DIEP reduz a morbidade da parede abdominal em comparação com o TRAM, sem um aumento geral no risco de necrose gordurosa. A heterogeneidade nos resultados de necrose gordurosa sugere que fatores como o subtipo de TRAM, a seleção de perfurantes e a experiência do centro cirúrgico são determinantes importantes.

Palavras-Chave: DIEP; TRAM; reconstrução mamária autóloga; necrose gordurosa; hérnia; abaulamento; meta-análise; retalho perfurante.

Abstract

Background: The deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap was conceived to diminish abdominal-wall morbidity relative to the transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) flap, yet questions persist regarding donor-site complications and fat necrosis across TRAM subtypes and practice settings. **Objective:** To quantify, via random-effects meta-analysis, the comparative risks of fat necrosis and abdominal hernia/bulge after DIEP versus TRAM flaps in autologous breast reconstruction. **Methods:** Comparative human studies were identified in MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library through 05 Oct 2025. Two reviewers independently selected studies, extracted dichotomous outcomes, and assessed risk of bias with ROBINS-I. Pooled risk ratios (RR) were computed using REML random-effects with Hartung–Knapp inference. **Results:** Six studies informed fat necrosis ($k=6$) and three informed abdominal hernia/bulge ($k=3$), totaling 1,656 participants/flaps. For fat necrosis, the pooled RR was 1.02 (95% CI 0.48–2.18; $p=0.953$; $I^2=84.5\%$), indicating no between-group difference but marked inconsistency. For hernia/bulge, DIEP was favored with a pooled RR of 0.25 (95% CI 0.09–0.71; $p=0.029$; $I^2=1.4\%$) based on larger cohorts. **Conclusions:** DIEP reduces abdominal-wall morbidity compared with TRAM without a pooled penalty in fat necrosis. The latter is heterogeneous across studies and plausibly modulated by TRAM subtype, perforator selection, and center expertise.

Keywords: DIEP; TRAM; autologous breast reconstruction; fat necrosis; hernia; bulge; meta-analysis; perforator flap.

Introdução

A reconstrução autóloga de base abdominal equilibra a restauração de volume com a integridade do sítio doador. O retalho TRAM pediculado, codificado após a era do retalho de ilha abdominal, sacrifica uma porção do complexo do músculo reto e seu suporte fascial para fornecer um volume de tecido confiável (HARTRAMPF; SCHEFLAN; BLACK, 1982; JONES, 2007). O sacrifício muscular e a violação da bainha anterior do reto predisõem ao abaulamento e à hérnia, mesmo com reforço de tela e fechamento meticuloso (SUOMINEN *et al.*, 1996; NAHABEDIAN; PATEL, 2016). O DIEP evoluiu como uma solução com preservação muscular, isolando os vasos perfurantes da artéria epigástrica inferior profunda através de dissecação intramuscular, preservando a função do reto e a mecânica da parede abdominal, ao mesmo tempo que mantém a perfusão da pele e da gordura (KOSHIMA; SOEDA, 1989; ALLEN; TREECE, 1994; SEIDENSTUECKER *et al.*, 2016).

Persistem preocupações de que um fluxo sanguíneo limitado a perfurantes possa aumentar os eventos relacionados à isquemia, particularmente a necrose gordurosa, em comparação com o TRAM livre (fTRAM), que carrega um manguito de músculo e territórios de perfusão mais generosos (KROLL, 2000; JEONG; LEE; KIM, 2018). Inversamente, a perfusão no TRAM pediculado (pTRAM) depende do eixo epigástrico superior com transições de vasos "choke", o que pode aumentar o comprometimento distal em relação ao DIEP (MOON; TAYLOR, 1988; GARVEY *et al.*, 2006). A padronização da técnica, o mapeamento de perfurantes guiado por imagem e as diferentes curvas de aprendizado criam diferenças genuínas entre os estudos que complicam a inferência (KNOX *et al.*, 2016; GEIERLEHNER *et al.*, 2022; KULKARNI *et al.*, 2013). Declarações de consenso de sociedades microcirúrgicas de língua alemã enfatizam a seleção individualizada entre as variantes de DIEP e TRAM, reconhecendo a anatomia, comorbidades e a capacidade institucional (EISENHARDT *et al.*, 2018a; EISENHARDT *et al.*, 2018b).

Esta meta-análise vai além da síntese narrativa ao agregar estimativas de risco comparativas para necrose gordurosa e hérnia/abaulamento, quantificando a heterogeneidade e situando os resultados dentro de contextos mecanicistas e organizacionais (GARVEY *et al.*, 2006; MOMOH *et al.*, 2012; KNOX *et al.*, 2016; KROLL, 2000; TAN *et al.*, 2013; SMOLANKA *et al.*, 2023; JEONG; LEE; KIM, 2018).

Métodos

- **Protocolo, relato e desvios**

Esta revisão adere ao PRISMA 2020. As escolhas analíticas foram pré-especificadas: desfechos dicotômicos, RRs em nível de estudo, modelo de efeitos aleatórios REML com ajuste de Hartung–Knapp, correção de continuidade para células com valor zero e o teste de Egger como uma sonda exploratória de viés para $k \geq 3$, reconhecendo seu poder limitado (HARTUNG; KNAPP, 2001; SIDIK; JONKMAN, 2005; EGGER *et al.*, 1997; HIGGINS; THOMPSON; DEEKS; ALTMAN, 2003). Onde as definições de desfechos relatadas pelos autores variavam, extraímos as contagens de eventos no nível do estudo exatamente como definidas por cada artigo (avaliações clínicas versus por imagem para hérnia ou abaulamento), de forma consistente com a heterogeneidade do mundo real (GARVEY *et al.*, 2006; MOMOH *et al.*, 2012; KNOX *et al.*, 2016).

- **CrITÉrios de elegibilidade**

Os estudos elegíveis incluíam coortes humanas comparativas ou ensaios randomizados que contrastavam o DIEP com qualquer variante do TRAM — pediculado, livre ou com preservação muscular — relatando necrose gordurosa e/ou hérnia ou abaulamento abdominal como desfechos dicotômicos extraíveis (KROLL, 2000; TAN *et al.*, 2013; SMOLANKA *et al.*, 2023). As exclusões abrangeram séries de braço único, populações pediátricas, reconstruções não autólogas, resumos sem dados extraíveis e desenhos não comparativos (NAHABEDIAN; PATEL, 2016; JEONG; LEE; KIM, 2018).

- **Fontes de informação e busca**

Foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science e Cochrane Library até 05 de outubro de 2025, usando MeSH/Emtree e texto livre para "breast reconstruction", "DIEP", "TRAM", "perforator", "fat necrosis", "hernia" e "bulge" (ALLEN; TREECE, 1994; KOSHIMA; SOEDA, 1989; GARVEY *et al.*, 2006; KROLL, 2000; JEONG; LEE; KIM, 2018). As bibliografias dos artigos incluídos e revisões metodológicas foram examinadas para capturar coortes comparativas referenciadas tardiamente (JONES, 2007; NAHABEDIAN; PATEL, 2016; SEIDENSTUECKER *et al.*, 2016; GEIERLEHNER *et al.*, 2022).

- **Seleção de estudos e extração de dados**

Dois revisores independentemente rastrearam os registros e extraíram os eventos por braço e os denominadores para cada desfecho, subtipo de TRAM, unidade de análise (paciente versus retalho), seguimento médio/mediano e detalhes definicionais para morbidade abdominal (abaulamento clínico, hérnia confirmada por imagem ou desfechos combinados) (GARVEY *et al.*, 2006; MOMOH *et al.*, 2012; KNOX *et al.*, 2016; TAN *et al.*, 2013). As divergências foram resolvidas por consenso.

- **Avaliação do risco de viés**

Os estudos não randomizados foram avaliados com a ferramenta ROBINS-I nos domínios de confusão, seleção, classificação, desvios, dados faltantes, medição de desfechos e relato seletivo (MOMOH *et al.*, 2012; KNOX *et al.*, 2016). A confusão por indicação é possível, pois a preferência do cirurgião e o biotipo da paciente influenciam a seleção de DIEP versus TRAM (NAHABEDIAN; PATEL, 2016; KULKARNI *et al.*, 2013).

- **Desfechos e medidas de efeito**

Os desfechos primários foram necrose gordurosa e hérnia/abaulamento abdominal, capturados como eventos binários. Calculamos os RRs em nível de estudo e suas variâncias diretamente das contagens, aplicando uma correção de continuidade quando qualquer célula era igual a zero (HARTUNG; KNAPP, 2001; SIDIK; JONKMAN, 2005). Desfechos descritivos secundários relatados por algumas coortes incluíram perda total do retalho e tempo operatório (GARVEY *et al.*, 2006; KNOX *et al.*, 2016).

- **Síntese estatística**

As meta-análises de efeitos aleatórios usaram REML para a estimação de τ^2 e inferência baseada em t de Hartung–Knapp para os RRs agrupados, escolhidos por um melhor controle do erro tipo I em cenários com poucos estudos (HARTUNG; KNAPP, 2001; SIDIK; JONKMAN, 2005). A heterogeneidade foi resumida com Q, τ^2 e I^2 , onde I^2 quantifica a proporção da variância entre os estudos que não se deve ao erro amostral (HIGGINS; THOMPSON; DEEKS; ALTMAN, 2003). O teste de regressão linear de Egger avaliou os efeitos de pequenos estudos, interpretado com cautela devido ao baixo poder para $k < 10$ (EGGER *et al.*, 1997). Os scripts analíticos foram escritos em R usando o pacote *meta*, e os resultados em nível de estudo são fornecidos.

Resultados

- **Seleção e características dos estudos**

Seis estudos comparativos preencheram os critérios para a análise de necrose gordurosa, e três destes também relataram dados sobre hérnia/abaulamento. As coortes abrangeram o período de 2000 a 2023 e são predominantemente retrospectivas. Os comparadores TRAM incluíram pTRAM, fTRAM e ms-TRAM, com unidade de análise (paciente ou retalho) e janelas de seguimento variáveis (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos Estudos Comparativos Incluídos.

Estudo	Ano	País	Desenho	DIEP (n)	Subtipo TRAM	TRAM (n)	Unidade de análise	Desfechos relatados
Garvey <i>et al.</i>	2006	EUA	Coorte retrospectiva	96	TRAM pediculado (pTRAM)	94	Pacientes	Hérnia/Abaulamento; Necrose gordurosa
Momoh <i>et al.</i>	2012	EUA	Coorte retrospectiva	167	TRAM pediculado (pTRAM)	179	Pacientes	Hérnia/Abaulamento; Necrose gordurosa
Knox <i>et al.</i>	2016	Canadá	Coorte retrospectiva	130	TRAM pediculado (pTRAM)	377	Pacientes	Hérnia/Abaulamento; Necrose gordurosa
Kroll	2000	EUA	Coorte retrospectiva	31	TRAM livre (fTRAM)	279	Retalhos	Necrose gordurosa
Smolanka <i>et al.</i>	2023	Ucrânia	Coorte retrospectiva	41	TRAM c/ pres. muscular (ms-TRAM)	42	Pacientes	Necrose gordurosa
Tan <i>et al.</i>	2013	Singapura	Coorte retrospectiva	16	TRAM pediculado (pTRAM)	16	Pacientes	Necrose gordurosa

- Risco de viés**

A avaliação com ROBINS-I indicou preocupações de moderadas a sérias, especialmente quanto ao viés de confusão por indicação, desequilíbrios entre subtipos, heterogeneidade na aferição dos desfechos e seguimento incompleto. Essas preocupações foram consistentes com os padrões da prática microcirúrgica e a natureza pragmática das coortes históricas (Tabela 2).

Tabela 2. Risco de Viés ROBINS-I por Estudo (coortes comparativas: DIEP vs TRAM).

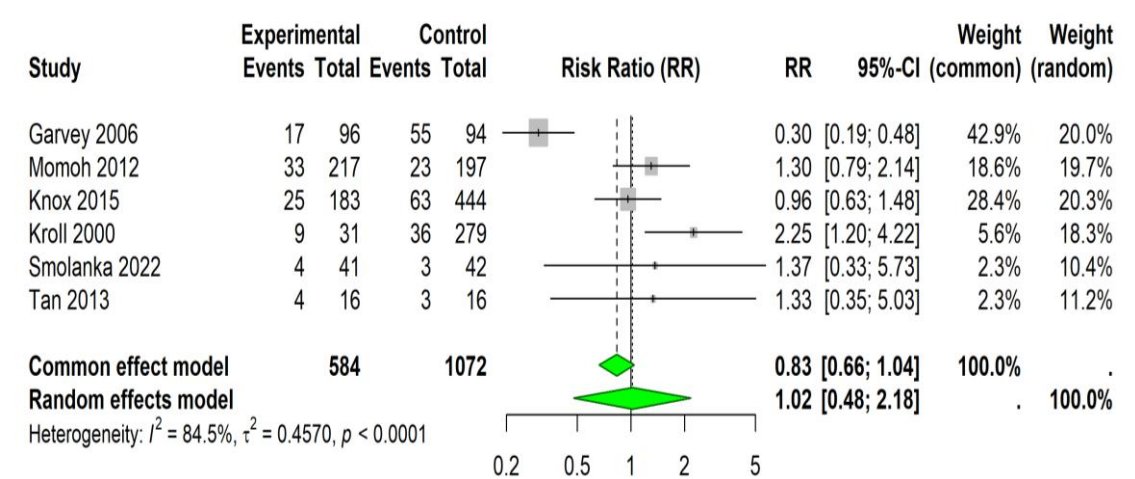
Estudo (ano)	Confusão	Seleção de participantes	Classificação das intervenções	Desvios das intervenções pretendidas	Dados faltantes	Medição dos desfechos	Seleção do resultado relatado	Julgamento geral
Garvey <i>et al.</i> (2006)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Sem informação	Sério
Momoh <i>et al.</i> (2012)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Sem informação	Sério
Knox <i>et al.</i> (2016)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Sem informação	Sério
Kroll (2000)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Sem informação	Moderado	Sem informação	Sério
Smolanka <i>et al.</i> (2023)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Sem informação	Sério
Tan <i>et al.</i> (2013)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Sem informação	Moderado	Sem informação	Sério

- Síntese quantitativa: necrose gordurosa**

Seis estudos (n=1.656) contribuíram para a análise de necrose gordurosa. O RR combinado foi de 1,02 (IC 95% 0,48–2,18; p=0,953), com I²=84,5% e um τ^2 amplo, refletindo alta inconsistência (Figura 1). Foram evidentes estimativas discordantes: um

risco menor com DIEP em GARVEY *et al.* (2006), risco maior com DIEP contra fTRAM em KROLL (2000), e neutralidade em MOMOH *et al.* (2012), KNOX *et al.* (2016), TAN *et al.* (2013) e SMOLANKA *et al.* (2023). Estes padrões podem ser plausivelmente associados às diferenças de território vascular entre os comparadores pTRAM, fTRAM e ms-TRAM, às estratégias de seleção de perfurantes e aos protocolos perioperatórios específicos de cada era. O teste de Egger não foi significativo ($p=0,544$); contudo, com $k=6$, a inferência é limitada (EGGER *et al.*, 1997).

Figura 1. Gráfico de Floresta — Necrose Gordurosa (DIEP vs TRAM).



Nota: As figuras (gráficos de floresta e funil) foram geradas pelo software estatístico R e são apresentadas em seu formato original em inglês, pois o programa não permite a tradução direta de seus elementos gráficos.

Razões de risco (RR) de efeitos aleatórios (REML; Hartung–Knapp) com ICs de 95% para cada estudo e efeito combinado estão demonstrados na figura 2.

- **Síntese quantitativa: hérnia e abaulamento abdominal**

Três coortes maiores ($n=1.043$) contribuíram com dados sobre hérnia/abaulamento e favoreceram consistentemente o DIEP, com um RR combinado de 0,25 (IC 95% 0,09–0,71; $p=0,029$) e $I^2=1,4\%$ (Figura 3). Estes achados estão alinhados com a vantagem biomecânica da preservação do complexo do músculo reto, conforme detalhado em estudos do sítio doador baseados em imagem. A regressão de Egger não detectou assimetria ($p=0,223$), mas o poder é inerentemente baixo com $k=3$ (EGGER *et al.*, 1997) (Tabela 4).

Figura 2. Gráfico de Funil — Necrose Gordurosa.

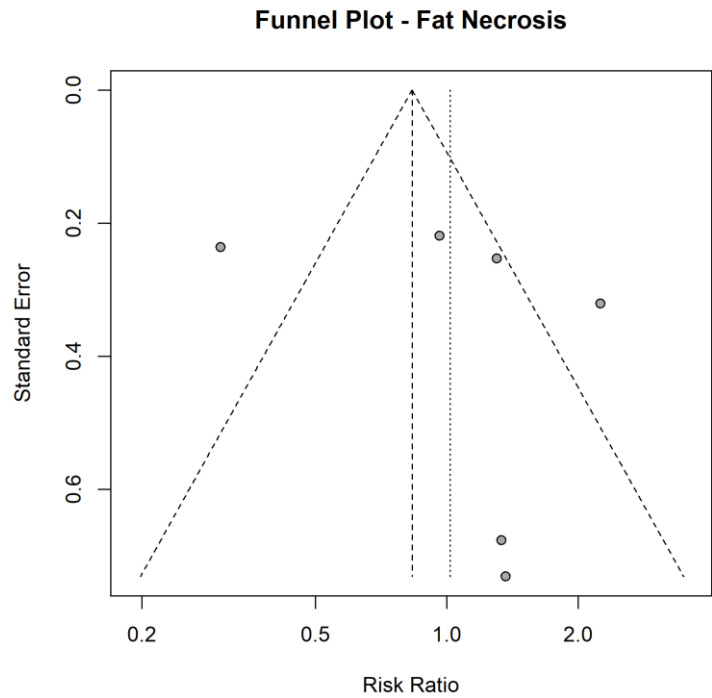
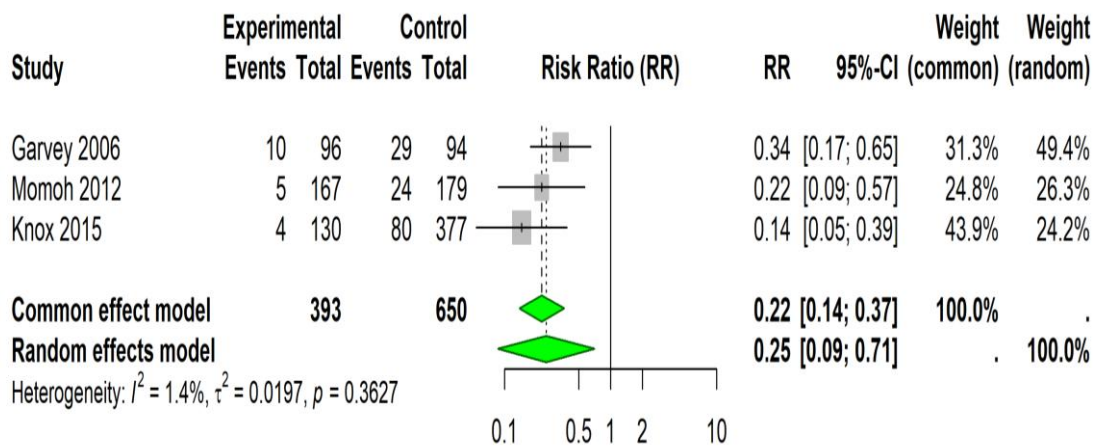


Tabela 3. Efeitos em Nível de Estudo — Necrose Gordurosa (DIEP vs TRAM).

Estudo	Ano	Comparador TRAM	Razão de Risco (IC 95%)
Garvey <i>et al.</i>	2006	pTRAM	0,30 (0,19–0,48)
Momoh <i>et al.</i>	2012	pTRAM	1,30 (0,79–2,14)
Knox <i>et al.</i>	2016	pTRAM	0,96 (0,63–1,48)
Kroll	2000	fTRAM	2,25 (1,20–4,22)
Smolanka <i>et al.</i>	2023	ms-TRAM	1,37 (0,33–5,73)
Tan <i>et al.</i>	2013	pTRAM	1,33 (0,35–5,03)

Figura 3. Gráfico de Floresta — Hérnia/Abaulamento Abdominal (DIEP vs TRAM).



RR de efeitos aleatórios (REML; Hartung–Knapp) com ICs de 95% para cada estudo e estimativa combinada (Figura 4).

Figura 4. Gráfico de Funil — Hérnia/Abaulamento Abdominal.

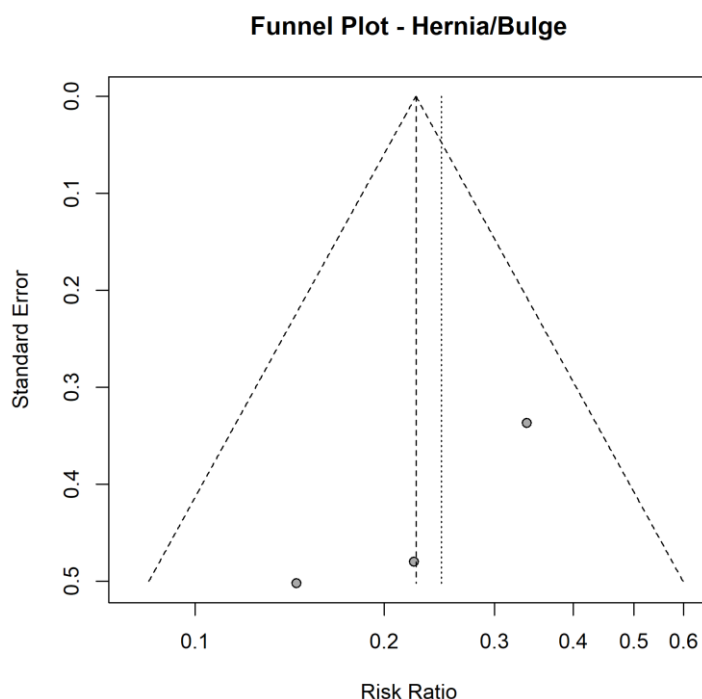


Tabela 4. Efeitos em Nível de Estudo — Hérnia/Abaulamento Abdominal (DIEP vs TRAM).

Estudo	Ano	Comparador TRAM	Razão de Risco (IC 95%)
Garvey <i>et al.</i>	2006	pTRAM	0,34 (0,17–0,65)
Momoh <i>et al.</i>	2012	pTRAM	0,22 (0,09–0,57)
Knox <i>et al.</i>	2016	pTRAM	0,15 (0,05–0,39)

- **Desfechos descritivos secundários**

Onde relatada, a perda total do retalho foi incomum e similar entre os grupos em centros experientes (Tabela 5). O tempo operatório tendeu a ser maior para o DIEP, refletindo a dissecação intramuscular dos perfurantes e as anastomoses microvasculares, embora protocolos institucionais ERAS e abordagens de duas equipes possam atenuar essa diferença.

Tabela 5. Efeitos Meta-analíticos Combinados (Efeitos Aleatórios, REML; Hartung–Knapp).

Desfecho	k	N Total	RR Combinado (IC 95%)	valor-p	Heterogeneidade (I ²)	p de Egger
Necrose gordurosa	6	1.656	1,02 (0,48– 2,18)	0,953	84,5%	0,544
Hérnia/Abaulamento abdominal	3	1.043	0,25 (0,09– 0,71)	0,029	1,4%	0,223

Discussão

• Principais achados

Esta meta-análise demonstra uma redução substancial e consistente na morbidade da parede abdominal com o retalho DIEP em comparação ao TRAM, com heterogeneidade insignificante entre as coortes. A inferência é mecanicamente coerente, dada a preservação do músculo reto e da bainha anterior intacta no DIEP (SEIDENSTUECKER *et al.*, 2016; SUOMINEN *et al.*, 1996; NAHABEDIAN; PATEL, 2016).

Em contraste, a necrose gordurosa não apresentou diferença combinada e exibiu alta inconsistência, o que se alinha à lógica vascular dos comparadores: o pTRAM tem um suprimento distal mais tênue que o DIEP, enquanto o fTRAM ou ms-TRAM pode oferecer domínios de perfusão mais amplos do que um DIEP de um ou dois perfurantes em certas configurações anatômicas (KROLL, 2000; GARVEY *et al.*, 2006; JEONG; LEE; KIM, 2018; GEIERLEHNER *et al.*, 2022).

• Interpretação no contexto

O determinismo da perfusão não deve ser simplificado ao rótulo "DIEP versus TRAM". O número, calibre e trajeto intramuscular dos vasos perfurantes, a presença de vasos "choke" de conexão entre as zonas de Hartrampf e as estratégias de drenagem venosa, todos medeiam a viabilidade da gordura (MOON; TAYLOR, 1988; KROLL, 2000; JEONG; LEE; KIM, 2018). A experiência em nível institucional e os protocolos perioperatórios moldam ainda mais os desfechos; pesquisas nacionais demonstram padrões de adoção e curvas de aprendizado em evolução na reconstrução microcirúrgica (KULKARNI *et al.*, 2013; NAHABEDIAN; PATEL, 2016).

Declarações de consenso recomendam a seleção individualizada de variantes de DIEP versus TRAM, ancorada na anatomia e na capacidade local, o que é consoante com a vantagem que encontramos para o DIEP em relação à hérnia/abaulamento e com o sinal heterogêneo para a necrose gordurosa (EISENHARDT *et al.*, 2018a; EISENHARDT *et al.*, 2018b).

- **Pontos fortes e limitações**

Metodologicamente, utilizamos REML com inferência de Hartung–Knapp para mitigar a inflação do erro com poucos estudos e resumimos a variância entre os estudos com τ^2 e I^2 , reconhecendo o baixo poder do teste de Egger em meta-análises esparsas (HARTUNG; KNAPP, 2001; HIGGINS; THOMPSON; DEEKS; ALTMAN, 2003; EGGER *et al.*, 1997). As limitações incluem a dependência de coortes retrospectivas com confusão por indicação, heterogeneidade nas definições dos desfechos, unidades de análise mistas sem variância robusta a clusters e um número insuficiente de estudos para diagnósticos de influência robustos ou metarregressão (MOMOH *et al.*, 2012; KNOX *et al.*, 2016; NAHABEDIAN; PATEL, 2016).

O efeito substancial sobre hérnia/abaulamento, no entanto, persistiu em grandes coortes com baixa inconsistência (GARVEY *et al.*, 2006; MOMOH *et al.*, 2012; KNOX *et al.*, 2016).

- **Implicações clínicas e agenda de pesquisa**

Para pacientes elegíveis para ambas as opções, o aconselhamento deve enfatizar o benefício do DIEP para o sítio doador e a estimativa combinada neutra para necrose gordurosa.

As prioridades de pesquisa incluem definições padronizadas para desfechos da parede abdominal, relato estratificado por subtipo de TRAM, registros prospectivos com covariáveis em nível de cirurgião e centro, e a integração de imagem de perfusão moderna para reconciliar a heterogeneidade na necrose gordurosa (SEIDENSTUECKER *et al.*, 2016; GEIERLEHNER *et al.*, 2022; JEONG; LEE; KIM, 2018).

Conclusões

Esta meta-análise quantificou os riscos comparativos de necrose gordurosa e morbidade da parede abdominal entre os retalhos DIEP e TRAM, respondendo ao objetivo principal da pesquisa. Os resultados indicam que os retalhos DIEP conferem uma

redução robusta na incidência de hérnia e abaulamento abdominal em comparação com o TRAM, estabelecendo um claro benefício em termos de segurança do sítio doador.

Em relação à necrose gordurosa, não foi identificada uma penalidade combinada para o retalho DIEP; o risco é estatisticamente equivalente ao do TRAM na literatura comparativa disponível. A inconsistência observada neste desfecho sugere que determinantes em nível técnico e a expertise do centro cirúrgico provavelmente impulsionam os resultados, reforçando a importância da seleção individualizada do retalho dentro de programas microcirúrgicos modernos.

Referências

- ALLEN, R. J.; TREECE, P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. **Annals of Plastic Surgery**, v. 32, n. 1, p. 32–38, 1994.
- EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **BMJ**, v. 315, p. 629–634, 1997.
- EISENHARDT, S. U. et al. Brustrekonstruktion mit freien TRAM oder DIEP Lappen – Was ist zeitgemäßer Standard?: Konsensuspapier der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der peripheren Nerven und Gefäße. **Handchirurgie · Mikrochirurgie · Plastische Chirurgie**, v. 50, n. 04, p. 248–255, 2018a.
- EISENHARDT, S. U. et al. Brustrekonstruktion mit freien TRAM oder DIEP Lappen – Was ist zeitgemäßer Standard?: Konsensuspapier der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der peripheren Nerven und Gefäße. **Handchirurgie · Mikrochirurgie · Plastische Chirurgie**, v. 50, n. 04, p. 248–255, 2018b.
- FU, A.; LIU, C. Is pregnancy following a TRAM or DIEP flap safe? A critical systematic review and meta-analysis. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 45, n. 6, p. 2618–2630, 2021.
- GARVEY, P. B. et al. DIEP and pedicled TRAM flaps: a comparison of outcomes. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 117, n. 6, p. 1711–1719, 2006.
- GEIERLEHNER, A. et al. Intraoperative blood flow analysis of DIEP vs. ms-TRAM flap breast reconstruction combining transit-time flowmetry and microvascular indocyanine green angiography. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 3, p. 482, 2022.
- HARTRAMPF, C. R.; SCHEFLAN, M.; BLACK, P. W. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 69, n. 2, p. 216–225, 1982.
- HARTUNG, J.; KNAPP, G. On tests of the overall treatment effect in meta-analysis with normally distributed responses. **Statistics in Medicine**, v. 20, p. 1771–1782, 2001.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v. 327, p. 557–560, 2003.

JEONG, W.; LEE, S.; KIM, J. Meta-analysis of flap perfusion and donor site complications for breast reconstruction using pedicled versus free TRAM and DIEP flaps. **The Breast**, v. 38, p. 45–51, 2018.

JEONG, W. S.; HAN, W.; EOM, J. S. Comparison of aesthetic outcomes between vertical and horizontal flap insets in breast reconstruction with the TRAM or DIEP flaps. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 41, n. 1, p. 19–25, 2017.

JONES, G. The pedicled TRAM flap in breast reconstruction. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 34, n. 1, p. 83–104, 2007.

KNOX, A. D. C. et al. Comparison of outcomes following autologous breast reconstruction using the DIEP and pedicled TRAM flaps: a 12-year clinical retrospective study and literature review. **Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 138, n. 1, p. 16–28, 2016.

KOSHIMA, I.; SOEDA, S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. **British Journal of Plastic Surgery**, v. 42, n. 6, p. 645–648, 1989.

KROLL, S. S. Fat necrosis in free transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 106, n. 3, p. 576–583, 2000.

KULKARNI, A. R. et al. Use of autologous and microsurgical breast reconstruction by U.S. plastic surgeons. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 132, n. 3, p. 534–541, 2013.

MOMOH, A. O. et al. Analysis of complications and patient satisfaction in pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. **Annals of Plastic Surgery**, v. 69, n. 1, p. 19–23, 2012.

MOON, H. K.; TAYLOR, G. I. The vascular anatomy of rectus abdominis musculocutaneous flaps based on the deep superior epigastric system. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 82, n. 5, p. 815–832, 1988.

NAHABEDIAN, M. Y.; PATEL, K. Autologous flap breast reconstruction: surgical algorithm and patient selection. **Journal of Surgical Oncology**, v. 113, n. 8, p. 865–874, 2016.

SEIDENSTUECKER, K. et al. Myosonographic study of abdominal wall dynamics to assess donor site morbidity after microsurgical breast reconstruction with a DIEP or an ms-2 TRAM flap. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 69, n. 5, p. 598–603, 2016.

SIDIK, K.; JONKMAN, J. N. A simple confidence interval for meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 24, p. 3153–3159, 2005.

SMOLANKA, I. I. et al. Main factors determining the use of free MS-TRAM and DIEP flaps and comparing the results of breast reconstruction. **Journal of Medicine and Life**, v. 16, n. 1, p. 121–128, 2023.

SUOMINEN, S. et al. Sequelae in the abdominal wall after pedicled or free TRAM flap surgery. **Annals of Plastic Surgery**, v. 36, n. 6, p. 629–636, 1996.

TAN, S. et al. The deep inferior epigastric perforator and pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap in breast reconstruction: a comparative study. **Archives of Plastic Surgery**, v. 40, n. 3, p. 187–191, 2013.

CAPÍTULO 5

CÂNCERES DE PELE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA A SAÚDE

SKIN CANCERS IN PRIMARY CARE

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.05>

Submetido em: 11/02/2026

Revisado em: 22/02/2026

Publicado em: 25/02/2026

Vitória Rabello Nolli Granato

Hospital Materdei Contorno, Residência médica em cirurgia geral

Belo Horizonte/MG

<https://lattes.cnpq.br/7958166293922652>

Lais Bernardes de Castro

Einstein Hospital Israelita, Residência de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo- SP

<http://lattes.cnpq.br/9224889038711741>

Resumo

Os cânceres de pele constituem o grupo de neoplasias malignas mais incidentes na população, configurando importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. A elevada incidência dessas neoplasias está fortemente associada à exposição à radiação ultravioleta, às características geográficas, ao perfil populacional e a fatores comportamentais relacionados à fotoproteção. O câncer de pele não melanoma representa a forma mais frequente, enquanto o melanoma cutâneo, embora menos prevalente, é responsável pela maior parte das mortes associadas a esse grupo de neoplasias. A atenção primária à saúde ocupa posição estratégica no enfrentamento dessas neoplasias, uma vez que a pele é órgão de fácil acesso ao exame clínico e o diagnóstico em estágios iniciais está diretamente relacionado a melhores desfechos clínicos, menor morbidade e redução da mortalidade, especialmente nos casos de melanoma. Este capítulo aborda os principais conceitos relacionados aos cânceres de pele relevantes para a prática da atenção primária, incluindo definição, classificação, epidemiologia e fatores de risco. São discutidos os diferentes subtipos de cânceres de pele, suas características clínicas e seu impacto prognóstico. Ademais, também é enfatizado fatores de risco ambientais, individuais e comportamentais. O enfoque adotado privilegia a aplicabilidade clínica, reforçando o papel do médico generalista na detecção precoce, estratificação de risco, orientação preventiva e encaminhamento oportuno, contribuindo para uma atuação segura e alinhada aos princípios da atenção integral à saúde.

Palavras-chave: Câncer de pele; Atenção primária à saúde; Melanoma; Fatores de risco; Diagnóstico precoce.

Abstract

Skin cancers represent the most prevalent group of malignant neoplasms in the population and constitute a significant public health concern in Brazil and worldwide. The high incidence of these neoplasms is strongly associated with ultraviolet radiation exposure, geographic characteristics, population profile, and behavioral factors related to photoprotection. Non-melanoma skin cancer is the most common form, whereas cutaneous melanoma, although less prevalent, accounts for the majority of deaths associated with this group of neoplasms. Primary health care plays a strategic role in addressing these conditions, as the skin is readily accessible to clinical examination, and diagnosis at early stages is directly associated with improved clinical outcomes, reduced morbidity, and decreased mortality, particularly in cases of melanoma. This chapter discusses the main concepts related to skin cancers that are relevant to primary care practice, including definition, classification, epidemiology, and risk factors. The different subtypes of skin cancer, their clinical characteristics, and their prognostic implications are addressed. In addition, environmental, individual, and behavioral risk factors are emphasized.

Keywords: Skin cancer; Primary health care; Melanoma; Risk factors; Early diagnosis.

Introdução

Os cânceres de pele constituem o grupo de neoplasias malignas mais incidentes na população, tendo um importante impacto na saúde pública. No Brasil, essa elevada incidência está diretamente relacionada à intensa exposição solar (em especial aos raios ultravioletas), às características geográficas do país e ao perfil populacional, incluindo fatores ocupacionais e hábitos de vida. Segundo estimativas dos órgãos de serviço a saúde, o câncer de pele que não são do subtipo melanoma corresponde à neoplasia maligna mais frequente no território nacional, respondendo por parcela significativa dos diagnósticos oncológicos todos os anos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

A atenção primária à saúde ocupa posição estratégica no enfrentamento dessas neoplasias, uma vez que a maioria das lesões cutâneas iniciais é visível ao exame físico e pode ser identificada durante consultas de rotina. O diagnóstico precoce está associado a melhores desfechos clínicos, menor necessidade de intervenções complexas e redução da morbimortalidade, especialmente nos casos de melanoma cutâneo, cuja letalidade aumenta de forma significativa com o avanço do estágio da doença (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2020).

Nesse contexto, o médico generalista desempenha papel central na detecção precoce dos cânceres de pele, na identificação de fatores de risco, no reconhecimento de sinais de alerta e na definição adequada da conduta inicial, incluindo observação, investigação diagnóstica e encaminhamento oportuno aos níveis especializados de atenção. Além disso, a atuação da atenção primária é fundamental na promoção de estratégias de prevenção e educação em saúde, com ênfase na fotoproteção e no

acompanhamento longitudinal de populações de risco, conforme preconizado por organismos internacionais de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Este capítulo tem como objetivo apresentar, de forma prática e acessível, os principais aspectos relacionados aos cânceres de pele que podem aparecer nos consultórios de atenção primária, abordando conceitos fundamentais, epidemiologia, fatores de risco, condutas iniciais e medidas preventivas. O enfoque adotado favorece a aplicação clínica do conhecimento na área da oncologia cutânea, visando capacitar o médico generalista para uma atuação segura, eficaz e alinhada aos princípios da atenção integral à saúde.

Conceitos Básicos

Os cânceres de pele correspondem a um grupo heterogêneo de neoplasias malignas originadas das células que compõem a epiderme, seus anexos ou os melanócitos. Representam as neoplasias mais frequentemente diagnosticadas na prática médica e constituem importante causa de morbidade em nível global, especialmente quando não identificadas precocemente (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2020; WANG *et al.*, 2025).

Do ponto de vista clínico e didático, os cânceres de pele são tradicionalmente classificados em dois grandes grupos: câncer de pele não melanoma e melanoma cutâneo. Essa classificação é amplamente adotada na literatura médica contemporânea por refletir diferenças relevantes quanto à origem celular, comportamento biológico e impacto prognóstico, sendo útil para a organização do raciocínio clínico na atenção primária (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017; CHEN *et al.*, 2025).

- **Definição de câncer de pele**

Câncer de pele é definido como a proliferação descontrolada de células cutâneas com potencial de invasão local e, em determinados casos, disseminação regional ou sistêmica. Seu desenvolvimento está fortemente associado à exposição à radiação ultravioleta, particularmente à radiação ultravioleta B (UVB), embora fatores genéticos, imunológicos e ambientais também exerçam papel relevante (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017; CHEN *et al.*, 2025).

Na atenção primária, a relevância desse conceito reside no fato de que a pele é um órgão de fácil acesso ao exame físico, permitindo que alterações suspeitas sejam

reconhecidas precocemente durante consultas de rotina. Estudos recentes reforçam que a detecção precoce permanece como o principal determinante de melhores desfechos clínicos nos cânceres de pele, independentemente do subtipo histológico (WANG *et al.*, 2025).

- **Classificação geral dos cânceres de pele**

Câncer de pele não melanoma

O câncer de pele não melanoma engloba, principalmente, o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular, sendo responsável pela maior parte dos casos diagnosticados. Caracteriza-se, em geral, por crescimento lento e comportamento predominantemente local, embora possa ocasionar destruição tecidual significativa quando não tratado adequadamente (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022; CHEN *et al.*, 2025).

O carcinoma basocelular é a neoplasia cutânea mais frequente e apresenta baixo potencial metastático. O carcinoma espinocelular, embora menos comum, possui maior capacidade de invasão e risco de disseminação, especialmente em lesões avançadas, localizadas em áreas de risco ou associadas à imunossupressão (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2020).

Melanoma cutâneo

O melanoma cutâneo origina-se dos melanócitos e representa a forma mais agressiva de câncer de pele. Apesar de menos frequente quando comparado aos carcinomas não melanoma, é responsável pela maior parte das mortes relacionadas a essas neoplasias, em razão de seu elevado potencial metastático (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2020; WANG *et al.*, 2025).

Sua relevância para a atenção primária está na possibilidade de diagnóstico precoce por meio da inspeção clínica, o que impacta diretamente o prognóstico. Evidências recentes reforçam que a identificação do melanoma em fases iniciais está associada a taxas significativamente mais elevadas de sobrevida, enquanto o atraso diagnóstico resulta em pior prognóstico e maior complexidade terapêutica (WANG *et al.*, 2025).

- **Lesões precursoras e condições associadas**

Algumas condições cutâneas são reconhecidas como lesões precursoras ou marcadores de risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de pele e merecem

atenção especial na prática clínica. Revisões recentes destacam o papel do dano solar crônico, das lesões actínicas e da imunossupressão como elementos centrais na carcinogênese cutânea (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017; CHEN *et al.*, 2025).

Epidemiologia

Os cânceres de pele representam o grupo de neoplasias malignas mais incidentes na população, configurando importante problema de saúde pública. No Brasil, segundo as estimativas mais recentes do Instituto Nacional de Câncer, o câncer de pele não melanoma corresponde à neoplasia maligna mais frequente, com cerca de 177.000 novos casos estimados por ano no triênio 2023–2025, representando aproximadamente 31% de todos os tumores malignos estimados no país (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023).

Essa elevada incidência está relacionada a múltiplos fatores, entre os quais se destacam a intensa exposição à radiação ultravioleta, as características geográficas favoráveis à maior incidência solar, determinados fototipos cutâneos e os hábitos ocupacionais que implicam exposição prolongada ao sol. Além disso, a baixa adesão a medidas de fotoproteção e o conhecimento precário da população sobre os riscos da exposição solar e os métodos de prevenção contribuem de forma relevante para a manutenção da elevada carga dessas neoplasias, especialmente em países de clima tropical e subtropical (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Embora o câncer de pele não melanoma apresente alta incidência, sua mortalidade é proporcionalmente baixa. Em contraste, o melanoma cutâneo, apesar de representar uma fração menor dos casos de câncer de pele, é responsável pela maior parte das mortes associadas a essas neoplasias. Estimativas globais indicam que o melanoma corresponde a aproximadamente 3 a 5% dos cânceres de pele, mas responde por mais de 70% das mortes relacionadas a esse grupo de tumores, refletindo seu maior potencial metastático e impacto prognóstico (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2020; WANG *et al.*, 2025).

Fatores de Risco

O desenvolvimento dos cânceres de pele está associado à interação entre fatores ambientais, individuais e comportamentais. O reconhecimento e entendimento desses fatores é fundamental no trabalho da atenção primária, uma vez que a identificação de

indivíduos de maior risco é possível realizar vigilância clínica adequada e implementar estratégias de prevenção.

- **Exposição à radiação ultravioleta**

A exposição à radiação ultravioleta constitui o principal fator de risco para o desenvolvimento dos cânceres de pele. Tanto a exposição solar crônica quanto a exposição intermitente intensa estão associadas ao aumento do risco, com padrões distintos conforme o tipo de neoplasia cutânea.

A radiação ultravioleta B (UVB) está mais diretamente relacionada ao dano ao DNA e ao desenvolvimento dos carcinomas não melanoma, enquanto a exposição intermitente intensa, frequentemente associada a queimaduras solares, apresenta relação particularmente relevante com o melanoma cutâneo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2020).

- **Fototipo cutâneo e características individuais**

Indivíduos com fototipos cutâneos mais claros, que incluem pessoas de olhos claros cabelos claros ou ruivos tem menos melanina, o que proporciona menor proteção contra os raios UV e por isso, apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de câncer de pele.

Além disso, o envelhecimento está relacionado ao acúmulo de dano solar ao longo da vida, o que explica a maior incidência de câncer de pele, especialmente não melanoma, em faixas etárias mais avançadas (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023).

- **Exposição ocupacional**

A exposição solar ocupacional é um importante fator de risco, especialmente naqueles trabalhadores que exercem atividades ao ar livre, como agricultores, pescadores, trabalhadores da construção civil e profissionais de serviços urbanos. Nesses grupos, a exposição é geralmente crônica e frequentemente associada à baixa adesão a medidas de fotoproteção.

A identificação desse fator durante a anamnese é essencial para a adequada estratificação de risco e para a orientação preventiva no contexto da atenção primária (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

- **Histórico pessoal e familiar**

O antecedente pessoal de câncer de pele constitui um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de novas lesões cutâneas malignas. Da mesma forma, a presença de histórico familiar, particularmente em parentes de primeiro grau, está associada a aumento significativo do risco, sobretudo para o melanoma cutâneo.

Estudos epidemiológicos indicam que indivíduos com um parente de primeiro grau acometido por melanoma apresentam risco aproximadamente 2 a 3 vezes maior de desenvolver a doença quando comparados à população geral, refletindo a influência de fatores genéticos e ambientais compartilhados (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2020; WANG *et al.*, 2025).

Esses indivíduos devem ser considerados de alto risco, com necessidade de vigilância clínica mais sistemática e orientação preventiva reforçada no âmbito da atenção primária.

- **Imunossupressão**

A imunossupressão, seja relacionada a doenças crônicas, transplantes de órgãos ou uso prolongado de medicamentos imunossupressores, está associada a aumento do risco de câncer de pele, em especial o carcinoma espinocelular. Nesses indivíduos, os cânceres de pele tendem a apresentar comportamento mais agressivo, maior risco de recorrência e pior prognóstico.

Esse fator assume especial relevância na atenção primária, que frequentemente acompanha esses pacientes de forma longitudinal e desempenha papel central na vigilância clínica (CHEN *et al.*, 2025).

- **Comportamento e medidas de fotoproteção**

A baixa adesão a medidas de fotoproteção, como uso regular de protetor solar, roupas adequadas e evitação da exposição solar nos horários de maior intensidade, constitui fator de risco modificável para o desenvolvimento dos cânceres de pele. A exposição recreativa sem proteção adequada, especialmente durante a infância e adolescência, está associada a risco aumentado ao longo da vida.

A identificação desses comportamentos permite atuação preventiva efetiva por meio de educação em saúde, reforçando o papel estratégico da atenção primária na redução da incidência dessas neoplasias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Avaliação Clínica e Exames

A história do paciente e exame clínico da pele são ferramentas essenciais para o reconhecimento precoce dos cânceres de pele na atenção primária. Essa avaliação deve integrar o histórico familiar e de exposição solar e a inspeção cuidadosa da pele, permitindo identificar alterações suspeitas e definir adequadamente a necessidade de investigação diagnóstica e encaminhamento (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Durante a consulta, é essencial investigar o tempo de aparecimento da lesão, sua evolução ao longo do tempo e a presença de mudanças recentes, como crescimento progressivo, alteração de cor ou formato, sangramento espontâneo, ulceração ou surgimento de sintomas associados. Essas informações, analisadas em conjunto com os achados do exame físico, contribuem de forma decisiva para a suspeição clínica de malignidade e para a priorização da conduta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

- **Exame físico da pele**

O exame físico deve incluir a inspeção sistemática de toda a superfície cutânea, sempre que possível, e não apenas da lesão referida pelo paciente. Devem ser avaliadas áreas fotoexpostas e regiões frequentemente negligenciadas, como couro cabeludo, orelhas, dorso, plantas dos pés e região ungueal, uma vez que essas localizações estão associadas a maior risco de diagnóstico tardio (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2020).

Durante o exame, observam-se características como tamanho, forma, simetria, coloração, bordas, aspecto da superfície e alterações circunvizinhas a lesão. A presença de ulceração, crostas persistentes ou sangramento deve ser interpretado como achado sugestivo de malignidade (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

No caso de lesões pigmentadas, a aplicação do critério ABCDE — assimetria, bordas irregulares, cor variável, diâmetro maior que 6 mm e evolução — constitui ferramenta prática e amplamente validada para auxiliar na identificação de suspeita de melanoma, podendo ser utilizada rotineiramente na atenção primária como instrumento de triagem clínica (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CÂNCER, 2020; WANG *et al.*, 2025; WITKOWSKI *et al.*, 2024).

- **Quando encaminhar**

A suspeita clínica de qualquer câncer de pele deve motivar encaminhamento ao nível especializado. Situações que exigem encaminhamento prioritário incluem lesões com critérios sugestivos de melanoma, lesões de crescimento rápido, sangramento espontâneo ou ulceração persistente, lesões localizadas em áreas de maior risco funcional ou estético e pacientes imunossuprimidos com lesões suspeitas (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CÂNCER, 2020).

A definição adequada do momento do encaminhamento é fundamental para evitar atrasos diagnósticos e melhorar os desfechos clínicos.

- **Sinais de Alerta (Red Flags)**

Na atenção primária, a identificação de sinais de alerta é fundamental para reconhecer precocemente lesões cutâneas potencialmente malignas e definir a necessidade de encaminhamento prioritário. A presença de um ou mais desses sinais deve sempre levantar suspeita de câncer de pele, independentemente do tipo histológico presumido (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017; WITKOWSKI *et al.*, 2024).

Principais red flags:

- Crescimento progressivo ou rápido da lesão;
- Mudança recente de cor, forma ou tamanho;
- Sangramento espontâneo;
- Ulceração ou crostas persistentes;
- Dor ou prurido persistente sem causa aparente;
- Critérios sugestivos de melanoma (ABCDE), especialmente evolução;
- Lesões em áreas de maior risco (face, couro cabeludo, orelhas, região ungueal, mucosas);
- Lesões suspeitas em pacientes imunossuprimidos

A identificação de qualquer um desses achados deve motivar encaminhamento oportuno ao nível especializado, evitando atrasos diagnósticos e impactos negativos no prognóstico (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Considerações Finais

Os cânceres de pele representam importante problema de saúde pública, em razão de sua elevada incidência e do impacto clínico associado ao diagnóstico tardio, particularmente no caso do melanoma cutâneo. Nesse contexto, a atenção primária à saúde ocupa posição central na identificação precoce de lesões suspeitas, na estratificação do risco e na organização do cuidado em articulação com os níveis especializados.

O exame físico detalhado da pele, aliado à história clínica da lesão permite ao médico generalista desempenhar papel importante nas suspeitas e na precocidade dos diagnósticos. Embora o diagnóstico definitivo seja confirmado por exame histopatológico, a suspeição clínica adequada e o encaminhamento oportuno constituem etapas fundamentais do manejo inicial (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Além do reconhecimento clínico, a atenção primária tem papel estratégico na prevenção dos cânceres de pele, por meio da identificação de fatores de risco, do acompanhamento longitudinal de grupos vulneráveis e da promoção de medidas de fotoproteção. Estratégias educativas consistentes e contínuas contribuem para a redução da exposição aos fatores de risco modificáveis e para o fortalecimento do autocuidado da população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Dessa forma, a capacitação do médico da atenção primária para o reconhecimento precoce dos cânceres de pele, aliada à organização adequada dos fluxos de encaminhamento, constitui elemento essencial para a atenção integral à saúde e para a redução do impacto dessas neoplasias na população.

Referências

CHEN, K.; LI, J.; WANG, Q.; et al. *Global burden of skin cancer and its subtypes*. **Frontiers in Public Health**, v. 13, 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Câncer de pele: detecção precoce*. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: IARC, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: dia mês ano.

WITKOWSKI, A. M. et al. *Clinical Utility of a Digital Dermoscopy Image-Based Artificial Intelligence Device in the Diagnosis and Management of Skin Cancer by Dermatologists*. **Cancers**, v.16, n.21, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme*. Geneva: WHO, 2017.

WANG, M.; ZHANG, Y.; LI, X.; et al. *Recent global patterns in skin cancer incidence, mortality, and trends.* **Chinese Medical Journal**, v. 138, n. 3, p. 321-331, 2025.

CAPÍTULO 6

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO

PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501669779.06>

Submetido em: 28/08/2025

Revisado em: 01/09/2025

Publicado em: 03/09/2025

AUTORES

Universidade Federal do Brasil, Faculdade de Ciências, Localidade-PE

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

AUTORES

Universidade Estadual do Brasil, Centro de Ciências, Localidade-PB

<https://orcid.org/>

AUTORES

Instituto Federal do Brasil, Departamento de Ciências, Localidade-SE

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

Resumo

Texto

Palavras-chave: Words.

Abstract

Texto

Keywords: Words.

Introdução

Aqui começa sua publicação e história de sucesso.

SOBRE OS ORGANIZADORES DO LIVRO DADOS CNPQ:

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos



Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (2003) e Mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (2006). Doutor em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia (2013), Área de Concentração Biotecnologia em Saúde atuando principalmente com pesquisa relacionada a genética do câncer de mama. Participou como Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial Nível 3 de relevantes projetos tais como: Projeto Genoma *Anopheles darlingi* (de 02/2008 a 02/2009); e Isolamento de genes de interesse biotecnológico para a agricultura (de 08/2009 a 12/2009). Atualmente é Professor Adjunto III da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, do Centro de Educação e Saúde onde é Líder do Grupo de Pesquisa BASE (Biotecnologia Aplicada à Saúde e Educação) e colaborador em ensino e pesquisa da UFRPE, UFRN e EMBRAPA-CNPA. Tem experiência nas diversas áreas da Genética, Fisiologia Molecular, Microbiologia e Bioquímica com ênfase em Genética Molecular e de Microrganismos, Plantas e Animais, Biologia Molecular e Biotecnologia Industrial. Atua em projetos versando principalmente sobre os seguintes temas: Metagenômica, Carcinogênese, Monitoramento Ambiental e Genética Molecular, Marcadores Moleculares Genéticos, Polimorfismos Genéticos, Bioinformática, Biodegradação, Biotecnologia Industrial e Aplicada, Sequenciamento de DNA, Nutrigenômica, Farmacogenômica, Genética na Enfermagem e Educação.

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva



Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco apresentando monografia na área de genética com enfoque em transgenia. Mestrado em Melhoramento Genético de Plantas pela Universidade Federal do Rural de Pernambuco com dissertação na área de melhoramento genético com enfoque em técnicas de imunodeteção. Doutora em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia, Área de Concentração Biotecnologia em Agropecuária) atuando principalmente com tema relacionado a transgenia de plantas. Pós-doutorado em Biotecnologia com concentração na área de Biotecnologia em Agropecuária. Atua com linhas de pesquisa focalizadas nas áreas de defesa de plantas contra estresses bióticos e abióticos, com suporte de ferramentas biotecnológicas e do melhoramento genético. Tem experiência na área de Engenharia Genética, com ênfase em isolamento de genes, expressão em plantas, melhoramento genético de plantas via transgenia, marcadores moleculares e com práticas de transformação de plantas via "ovary drip". Tem experiência na área de genética molecular, com ênfase nos estudos de transcritos, expressão diferencial e expressão gênica. Integra uma equipe com pesquisadores de diferentes instituições como Embrapa Algodão, UFRPE, UEPB e UFPB, participando de diversos projetos com enfoque no melhoramento de plantas.

Ciência Médica do Básico ao Avançado

“Esperamos que tenham aproveitado todos os trabalhos disponíveis na íntegra e gratuitos para seu conhecimento e consulta.

Esta obra objetivou ampliar os seus horizontes sobre a temática proposta além dos muros acadêmicos, proporcionando uma visão mais realista, ampla e multidisciplinar desta área de estudo seus impactos e descobertas.

Os livros da Science compreendem do conhecimento mais simples ao mais complexo, do mais acadêmico ao mais aplicado, procurando sempre a socialização global com conhecimento científico respaldado e de qualidade, para que a sociedade possa se beneficiar em todos os sentidos.

Agradecemos o seu interesse em chegar até o final deste livro na busca por conhecimento. Aguardem novos títulos e eventos da Editora Science sempre comprometida com a qualidade e o sucesso da sua publicação.”

PARA MAIS INFORMAÇÕES E OBRAS DA EDITORA SCIENCE ACESSE:

www.editorascience.com.br

Siga nossas redes sociais e amplie o alcance dos nossos livros:

Facebook: <http://www.facebook.com/editorascience>

Instagram: <https://www.instagram.com/editorascience>



Todos os Direitos Reservados

