



BIOENGENHARIA
Programa de Pós-graduação | Universidade Brasil

INOVAÇÃO E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Uma Abordagem de Bioengenharia

Alessandro Márcio Hakme da Silva

Alessandra Baptista

Ricardo Scarparo Navarro

Editores



1ª Edição



Inovação e Tecnologias em Saúde: *Uma Abordagem de Bioengenharia*

Editores

Alessandro Márcio Hakme da Silva

Alessandra Baptista

Ricardo Scarparo Navarro

São Paulo
Universidade Brasil
2024

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Ione Maria Ferreira Rodrigues - Bibliotecária CRB 8-9555

S578i SILVA, Alessandro Márcio Hakme.
Inovação e tecnologias em saúde: uma abordagem de Bioengenharia [livro eletrônico] /
Alessandro Márcio Hakme Silva; Alessandra Baptista; Ricardo Scarparo Navarro (Eds). -
1. ed. - São Paulo: Universidade Brasil, 2024.

Recurso digital, 241 p.: il. color.

Formato: PDF

Inclui bibliografias.

ISBN 978-6589249290

DOI: <https://doi.org/10.63021/book.978-6589249290.2024>

1. Inovação Tecnológica em Saúde. 2. Bioengenharia. 3. Reabilitação. 4. Fotobiomodulação - Biomarcadores - Sistemas Diagnósticos. I. Silva, Alessandro Márcio Hakme. II. Baptista, Alessandra. III. Navarro, Ricardo Scarparo. IV. Título.

22. ed. CDD 362.10981



O campo da saúde tem passado por rápidas transformações nos últimos anos, impulsionado pela integração entre inovação tecnológica com as ciências exatas e biomédicas. A bioengenharia, uma interseção essencial entre essas disciplinas, emerge como um dos motores principais dessas mudanças, trazendo avanços que vão desde o desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico e tratamento até a criação de metodologias educacionais inovadoras. Essa convergência entre ciência e tecnologia tem permitido não apenas a superação de desafios clínicos complexos, mas também a ampliação de possibilidades em termos de prevenção, prognóstico e reabilitação, impactando profundamente a qualidade de vida das populações.

A evolução acelerada das tecnologias digitais, biológicas e de materiais tem promovido um ambiente de inovação constante, abrindo caminhos para soluções personalizadas e menos invasivas. Dentro desse contexto, a bioengenharia desempenha um papel central na tradução de descobertas científicas em ferramentas práticas para uso clínico. Por meio de novos dispositivos, técnicas de imagem avançadas, biomateriais e tecnologias de impressão 3D, áreas como ortopedia, reumatologia, oncologia, cardiologia e neurologia têm se beneficiado de soluções cada vez mais eficazes, seguras e acessíveis. Além disso, o uso de modelos biológicos, como *Caenorhabditis elegans*, tem expandido o horizonte da pesquisa biomédica, permitindo a investigação profunda de processos celulares e moleculares.

Este livro, *Inovação e Tecnologias em Saúde: Uma Abordagem de Bioengenharia*, foi concebido para reunir um conjunto diverso de temas que representam o estado da arte na pesquisa e no desenvolvimento tecnológico aplicado à saúde. A obra é composta por capítulos que discutem desde os fundamentos da microtomografia computacional e bioimpressão 3D, até inovações no campo da reabilitação e terapias avançadas, como a fotodinâmica e terapias de campo eletromagnético pulsado. O conteúdo aborda tanto os aspectos técnicos e científicos quanto as aplicações clínicas dessas tecnologias. Nosso objetivo é oferecer ao leitor uma visão abrangente e aprofundada das múltiplas frentes em que a bioengenharia tem contribuído para a melhoria da saúde humana e a resolução de problemas contemporâneos.

À medida que a bioengenharia avança, novos desafios emergem, exigindo a adaptação e a inovação contínuas para responder às demandas crescentes do setor de saúde. No *Capítulo 12*, exploramos como o futuro dessa área será moldado pela necessidade de superar barreiras tecnológicas e regulatórias, pela busca por soluções que combinem eficiência clínica com sustentabilidade, e pela integração cada vez maior de dados biomédicos com inteligência artificial e big data. As fronteiras da *Engenharia Biomédica e Bioengenharia* não se limitam apenas ao desenvolvimento de novas ferramentas e terapias, mas também à sua aplicação ética e equitativa em um mundo com desigualdades crescentes. As perspectivas futuras apontam para um cenário em que a personalização do tratamento, o uso de terapias regenerativas e a incorporação de tecnologias emergentes, como os biomarcadores e a biofotônica, serão centrais na transformação do cuidado à saúde. Estes avanços, no entanto, dependem da colaboração interdisciplinar e do compromisso em enfrentar os desafios éticos e logísticos que acompanham essas inovações.

Esperamos que este livro inspire profissionais, pesquisadores e estudantes a continuar explorando as fronteiras da ciência e tecnologia em busca de soluções que façam a diferença na vida das pessoas. O progresso contínuo em bioengenharia não apenas redefine as capacidades do que podemos alcançar na prática clínica, mas também nos desafia a pensar criticamente sobre os futuros possíveis e os limites que ainda podem ser rompidos. A inovação, ao fim e ao cabo, é uma jornada contínua que depende da curiosidade e do compromisso em superar barreiras e transformar o cuidado em saúde.



Este livro não seria possível sem a colaboração e o empenho de várias pessoas e instituições. Agradecemos primeiramente aos autores dos capítulos, que prontamente aceitaram o desafio de contribuir com seus conhecimentos e experiências para esta obra. Sua dedicação à pesquisa e ao desenvolvimento de novas tecnologias para a saúde é uma fonte contínua de inspiração.

Agradecemos também às instituições acadêmicas parceiras e aos centros de pesquisa nacionais e internacionais que proporcionaram o suporte necessário para a realização das investigações descritas nesta obra. Em particular, destacamos o papel da Universidade Brasil, que foi fundamental na facilitação dos projetos de pesquisa que compõem este livro.

Por fim, estendemos nossa gratidão aos nossos colegas, amigos e familiares, cujo apoio constante tornou possível a finalização deste trabalho. Em especial, agradeço à minha família, cujo carinho, paciência e incentivo incondicional me acompanharam ao longo desta jornada. A todos, o nosso sincero agradecimento.



Equipe Editorial

Editor-Chefe:

Alessandro Márcio Hakme da Silva

Coordenador e Professor Titular do Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia,
Universidade Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-7320-4790>

Editores-Associados:

Alessandra Baptista

Titular do Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia, Universidade Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-1591-7009>

Ricardo Scarparo Navarro

Titular do Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia, Universidade Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-4351-8048>

Editoras-técnica:

Alexandra Aparecida Teoli Pina

Secretária Geral, Universidade Brasil, São Paulo

Maria Cláudia Pink Luis Dalcorso

Coordenadora Geral de Biblioteca, Universidade Brasil, São Paulo

Ione Maria Ferreira Rodrigues

Bibliotecária, Universidade Brasil, Campus São Paulo, São Paulo

Barbara Izabela Costa

Reitora

Eduardo Batman

Pró-reitor de Graduação e Pós-Graduação

André Luis Dolencsko

Coordenador de Pós-Graduação Stricto Sensu



ÁREA DE REABILITAÇÃO

Capítulo 1 - Microtomografia Computadorizada de Alta Resolução: Princípios e Aplicações na Área da Saúde.

A.M.H. da Silva, W. Melo, U.D.P. Neto, G.H.G. Sanchez, J.S. de Cerqueira, R. N. Santos, J. de Carvalho, M. Lazaretti-Castro e S. K. Boyd..... página 1 – 20.

Capítulo 2 – O Uso da Tecnologia a Favor do Desenvolvimento Educacional: Uma Abordagem Contemporânea.

L.M. Armesto, T.R. Alonso, R. L. Serra e D.S.F. Magalhães..... página 21 – 40.

Capítulo 3 – Inovações em Dispositivos e Metodologias para Reabilitação.

T. D. Silva-Magalhães, E. D. Dias, I.A.P. de Moraes, J. C. de Macedo, F. R. Corrêa e C. B. M. Monteiro..... página 41 – 60.

Capítulo 4 - Instrumentação Avançada para Reabilitação.

T. Lisboa-Nascimento, M. S. S. Prates e K.R. Prates..... página 61 – 81.

Capítulo 5 – Tecnologia e Reabilitação Cardiorrespiratória: Os Avanços e os Desafios Futuros.

M. C. M. F. Tasso, J. F. Arcuri, F.T. G. Pereira, G.R. C. Oliveira, F.J. B. Z. Franco e M.M. C. da Silva..... página 82 – 106.

Capítulo 6 – Introdução à Bioimpressão 3D na Engenharia Tecidual: Fundamentos e Aplicações.

T.D. Stocco, M.P. Fontes, F.T. Silva e A. C. Ribeiro..... página 107 – 130.

ÁREA DE FOTOBIMODULAÇÃO, BIOMARCADORES E SISTEMAS DIAGNÓSTICOS

Capítulo 7 - Princípios da Biofotônica e Suas Aplicações.

S.C. Nunez, L.E. Simonato e J.L.R. Passos..... página 131 – 144.

**Capítulo 8** – Aplicações de Ondas Mecânicas em Tecnologias em Saúde.

C.R.O. Katsuragi, R.S. Navarro e A. Baptista..... página 145 – 164.

Capítulo 9 – *Caenorhabditis elegans*: O Impacto Transformador de um Modelo Biológico na Ciência Contemporânea.

M.E. Cirino, L. H. Freitas-Júnior e J. de Moraes..... página 165 – 181.

Capítulo 10 – Terapia Fotodinâmica: Mecanismos de Morte e Aplicações em Oncologia.

*C.E.N. Sanches, M.D. Suariani, T.M. Tsubone e W.K. Martins-Gardesani
..... página 182 – 208.*

Capítulo 11 - Terapia de campo eletromagnético pulsado (PEMF) na sarcopenia em idosos.

R.A.B. Lopes-Martins, P.R.P. França, S.A. Buslik, I.L.T. Moreira, Nicolle Batista Souza, T. Alaiã, A.S. Sá Filho e P.S. Leonardo..... página 209 – 227.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: ABORDAGENS DA BIOENGENHARIA**Capítulo 12** - Desafios e Perspectivas Futuras da Bioengenharia no Sistema de Saúde.

A.M.H. da Silva, M.E. Kunkel e J. de Carvalho..... página 228 – 241.



Microtomografia Computadorizada de Alta Resolução: Princípios e Aplicações na Área da Saúde

High-Resolution Computed Microtomography: Principles and Applications in Healthcare

RESUMO

A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) é uma técnica inovadora que oferece uma visão detalhada da microarquitetura óssea, com aplicações significativas na pesquisa sobre osteoporose e doenças reumatológicas, como a osteoartrite e a artrite reumatoide. Este capítulo explora os princípios técnicos da HR-pQCT, desde a aquisição de imagens até a reconstrução tridimensional e a análise morfométrica. A tecnologia utiliza feixes cônicos de raios-X e algoritmos avançados de reconstrução, como a retroprojeção filtrada (*filtered back-projection*) para fornecer imagens tridimensionais de alta resolução da estrutura cortical e trabecular. As aplicações clínicas da HR-pQCT são discutidas, especialmente no monitoramento de mudanças ósseas em doenças metabólicas e no estudo após lesões ligamentares, no monitoramento de ruptura do LCA. O capítulo também aborda as limitações e desafios atuais da HR-pQCT, como o tamanho limitado do gantry e a complexidade da análise. Perspectivas futuras incluem a utilização de técnicas de aprendizado profundo para a interpretação automatizada de imagens e a combinação com modalidades de imagem como a ressonância magnética. O desenvolvimento de tecnologias complementares, como a tomografia com contagem de fótons, promete expandir o uso clínico da HR-pQCT, possibilitando avanços na medicina personalizada para o tratamento de doenças ósseas.

Palavras-chave: HR-pQCT, Microarquitetura Óssea, Osteoporose, Osteoartrite, Análise Tridimensional.

ABSTRACT

High-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) is an innovative technique that provides detailed insights into bone microarchitecture, with significant applications in research on osteoporosis and rheumatic diseases such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis. This chapter explores the technical principles of HR-pQCT, from image acquisition to three-dimensional reconstruction and morphometric analysis. The technology uses cone-beam X-rays and advanced reconstruction algorithms, such as filtered back-projection, to deliver high-resolution three-dimensional images of cortical and trabecular bone structure. Clinical applications of HR-pQCT are discussed, particularly in studying metabolic diseases and monitoring bone changes following ligament injuries like ACL rupture. The chapter also addresses current limitations and challenges, such as the restricted gantry size and the complexity of analysis. Future perspectives include the use of deep learning techniques for automated image interpretation and the combination with imaging modalities like magnetic resonance imaging. The development of complementary technologies, such as photon-counting computed tomography, promises to expand the clinical use of HR-pQCT, enabling advances in personalized medicine for the treatment of bone diseases.

Keywords: HR-pQCT, Bone Microarchitecture, Osteoporosis, Osteoarthritis, Three-dimensional Analysis.

A.M.H. da Silva*

ORCID Id: 0000-0001-7320-4790
Instituto Científico e Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia, Universidade Brasil, São Paulo, São Paulo, Brasil

W. Melo

ORCID Id: 0000-0002-5355-6155
State Research Institute Center for Physical Sciences and Technology, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

U.D.P. Neto

ORCID Id: 0009-0005-3364-3584
Universidade Brasil, São Paulo, São Paulo, Brasil

G.H.G. Sanchez

ORCID Id: 0000-0001-7135-3813
Harena Inovação, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, São Paulo, Brasil

J.S. de Cerqueira

ORCID Id: 0000-0003-2355-077X
Instituto Científico e Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia, Universidade Brasil, São Paulo, São Paulo, Brasil

R. N. Santos

ORCID Id: 0000-0002-4101-7808
Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

J. de Carvalho

ORCID Id: 0000-0002-2614-6206
Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, São Paulo, Brasil

M. Lazaretti-Castro

ORCID Id: 0000-0001-9186-2834
Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

S. K. Boyd

ORCID Id: 0000-0002-2930-5997
McCaig Institute for Bone and Joint Health, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada

*Autor correspondente

Alessandro Márcio Hakme da Silva

alessandro.silva@ub.edu.br



1 INTRODUÇÃO

A microtomografia computadorizada (μ CT), estabelecida na década de 1990, revolucionou a avaliação não invasiva da microarquitetura óssea tridimensional, permitindo um avanço significativo na caracterização estrutural do osso em alta resolução. Com o desenvolvimento subsequente da tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT), tornou-se possível a análise quantitativa *in vivo* tanto da microarquitetura cortical quanto trabecular com uma resolução espacial nominal de 60,7 μ m (WHITTIER, D. E. *et al.*, 2020). Essa tecnologia emergente tem sido amplamente aplicada para investigar como diferentes fatores, como idade, sexo e condições patológicas, podem influenciar a estrutura e a resistência óssea em escalas microscópicas. Além disso, seu potencial clínico tem sido cada vez mais explorado, especialmente no contexto do rastreamento e diagnóstico precoce da osteoporose, oferecendo uma abordagem mais detalhada e precisa para a avaliação da saúde óssea em pacientes com risco de fraturas e outras condições relacionadas à fragilidade óssea (SZULC *et al.*, 2024).

Ao longo dos anos, estudos que avaliaram os efeitos de medicamentos para o tratamento da osteoporose, evidenciaram aumento significativo da densidade mineral óssea (DMO) avaliado por densitometria óssea, entretanto, diferentes estudos falharam em prever o risco de fratura pela densidade óssea obtida por densitometria (LESLIE *et al.*, 2015; OTT, 2016). Estudos prospectivos demonstraram que o risco de fratura está inversamente relacionado à DMO areal (a), embora, este parâmetro ainda não esteja bem estabelecido como o melhor preditor para o risco de fraturas, pois mulheres, mesmo sem diagnóstico de osteoporose, sofreram fraturas (CHEUNG *et al.*, 2021).

Métodos tradicionais de avaliação óssea, como a densitometria óssea ou absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA), avaliam a densidade mineral óssea usando imagens bidimensionais, obtidas a partir do plano vertical e horizontal. Entretanto, o osso é um composto tridimensional, formado pela área e espessura do tecido. Esse importante componente estrutural ósseo não é capturado pela DXA e, desta forma, a DXA avalia uma densidade areal (DMOa), que pode promover distorções na interpretação dos resultados (CHOKSI; JEPSEN; CLINES, 2018).

A osteoporose, caracterizada pela baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, é um dos principais fatores de risco para fraturas, especialmente em populações idosas. Tradicionalmente, o diagnóstico dessa condição tem sido feito por meio da DMOa, medida pela DXA. Embora a redução da DMOa esteja fortemente associada a um aumento no risco de fraturas, essa correlação pode apresentar variações significativas com o avançar da idade. Diversos estudos demonstraram que a predição de fraturas com base na DMO é menos precisa em grupos de indivíduos muito idosos, particularmente acima de 85 anos. Isso se deve, em parte, às limitações técnicas da



DXA, que é uma técnica bidimensional (2D), além de outros fatores como mobilidade articular reduzida e calcificações adjacentes, que podem enviesar as medições (MATHESON; NEETESON; BOYD, 2024; SZULC *et al.*, 2024).

Desde 2005, a HR-pQCT vem se destacando como uma técnica capaz de detalhar a microestrutura óssea. Essa modalidade, permite a obtenção de imagens tridimensionais com precisão e definição suficientes para detalhar os compartimentos ósseos cortical e trabecular de forma não invasiva. Sua aplicação clínica tem contribuído no monitoramento de doenças osteometabólicas, como a osteoporose (SILVA, A M H *et al.*, 2019).

Estudos têm demonstrado que a resistência óssea não é determinada exclusivamente pela DMOa, mas também por parâmetros estruturais, o que torna a tomografia óssea de alta resolução uma ferramenta importante para complementar o diagnóstico feito pela DXA e acompanhamento de doenças, como a osteoporose e a artrite reumatoide (BOYD, 2024). Além disso, a incorporação da análise por elementos finitos (FEA) a esta tecnologia tem ampliado as possibilidades de avaliação da resistência óssea virtual, contribuindo para uma melhor compreensão dos efeitos de diferentes terapias sobre o tecido ósseo (DA SILVA, A.M.H. *et al.*, 2014; SILVA, A M H *et al.*, 2019).

Com a capacidade de fornecer imagens detalhadas da microarquitetura óssea em sítios do rádio e tíbia distal, o uso da HR-pQCT tem crescido na prática clínica e na pesquisa (Figura 1). Com protocolos de aquisição e análises específicas, o seu uso vem sendo exploradas também no estudo de doenças reumatológicas, como artrite reumatoide e osteoartrite, onde a análise longitudinal das alterações microestruturais pode oferecer insights sobre a progressão e o tratamento dessas doenças. (SANGONDIMATH; SEN; T, 2023; WARDEN; WRIGHT; FUCHS, 2021).



Figura 1 – XtremeCT II Scanco Medical – Aparelho clínico de microtomografia por raios-X (HR-pQCT).

A HR-pQCT surgiu como uma ferramenta promissora para complementar as informações de diagnóstico obtidas por DXA, oferecendo uma avaliação tridimensional (3D) da microestrutura óssea.



Em populações de risco, com baixa massa óssea, a HR-pQCT pode ser uma ferramenta importante para a identificação de indivíduos com alto risco de fratura, e possibilitar uma avaliação clínica mais abrangente da qualidade óssea.

2 PROCEDIMENTOS E PRINCÍPIOS TÉCNICOS DA MICROTOMOGRAFIA E HR-pQCT

2.1 Princípios Técnicos da Microtomografia por Raios-X (μ CT)

A técnica de microtomografia por raios-X (μ CT) baseia-se na aquisição de imagens detalhadas de alta resolução para análises qualitativas e quantitativas da microestrutura de objetos. Essa técnica não invasiva permite a visualização e caracterização tridimensional de amostras, comumente aplicada na análise de materiais biológicos, como ossos (DA SILVA, Alessandro Márcio Hakme, 2014).

A seguir, apresenta-se o passo a passo sintetizado da técnica:

- 1) Preparação e Posicionamento da Amostra: O primeiro passo é a preparação da amostra, que deve ser cuidadosamente posicionada no suporte de amostras. Comumente, a amostra é alinhada com o eixo vertical do scanner para garantir a consistência nas projeções. A fixação firme é essencial para evitar qualquer movimento durante a digitalização, que poderia comprometer a qualidade da imagem. Em algumas situações, o alinhamento no eixo horizontal também pode ser realizado, dependendo da natureza da amostra e da análise desejada. Digitalização da Amostra (*Scanning*): Após o posicionamento adequado, a amostra é exposta ao feixe de raios-X cônico (Figura 2). Este feixe atravessa a amostra e é atenuado de acordo com as propriedades do material (coeficiente de atenuação), gerando projeções em várias direções. Essas projeções são capturadas por um detector de radiação, que armazena as imagens em formato digital. Durante o processo, é essencial controlar parâmetros como a energia do feixe de raios-X (em keV), a corrente do tubo (em μ A), e o tempo de integração para garantir uma aquisição de imagem de alta qualidade e reduzir a interferência de ruídos.



Figura 2. Aquisição de imagens do rádio ultra distal de uma paciente usando o escaner XtremeCT II, Scanco Medical

- 2) **Reconstrução das Imagens:** Com base nas projeções adquiridas, o próximo passo é a reconstrução das seções transversais 2D da amostra utilizando o algoritmo de Feldkamp, apropriado para feixes cônicos. A partir dessas seções, é possível reconstruir o volume tridimensional (3D) da amostra. Este processo gera uma série de voxels, que são os elementos volumétricos que compõem a imagem reconstruída.
- 3) **Filtragem das Imagens:** Após a reconstrução, as imagens são filtradas para reduzir o ruído gerado durante o processo de aquisição. Filtros passa-baixa, como o filtro Gaussiano, são comumente usados para suavizar a imagem sem perder detalhes essenciais. No entanto, é importante equilibrar a filtragem para não desfocar as bordas, o que poderia prejudicar a segmentação precisa da amostra.
- 4) **Segmentação da Imagem:** O processo de segmentação é crucial para a análise quantitativa subsequente. Durante a segmentação, a imagem é dividida em diferentes regiões, separando os tecidos de interesse (por exemplo, osso) do restante da amostra. Isso é feito por meio de um limiar global ou local, onde voxels com valores de densidade superiores ao limiar são considerados como parte da estrutura óssea. A segmentação precisa é fundamental para garantir a exatidão nos cálculos morfométricos.
- 5) **Análise Morfométrica 2D e 3D:** Após a segmentação, a análise morfométrica pode ser realizada em duas ou três dimensões. Parâmetros como espessura trabecular (Tb.Th), separação trabecular (Tb.Sp), e fração de volume ósseo (BV/TV) são calculados (visualizar Tabela 1), fornecendo uma avaliação detalhada da microarquitetura da amostra. A análise



3D, em particular, oferece uma caracterização mais precisa, ajustando-se melhor à morfologia real da estrutura óssea.

- 6) **Reconstrução 3D e Visualização:** A reconstrução final em 3D permite a visualização da amostra em sua totalidade, facilitando a interpretação dos resultados e a geração de modelos para estudos avançados, como simulações de elementos finitos (FEM), quando necessário.

A etapa de reconstrução tridimensional (3D) é crucial para a análise detalhada da microestrutura da amostra. Nessa fase, as imagens 2D adquiridas durante a digitalização são combinadas para formar um volume 3D completo da amostra, representado por voxels isotrópicos que mantêm a fidelidade espacial da estrutura analisada. Essa visualização volumétrica permite a inspeção global e detalhada da morfologia interna da amostra, proporcionando uma compreensão mais completa de sua microarquitetura (Figura 3).

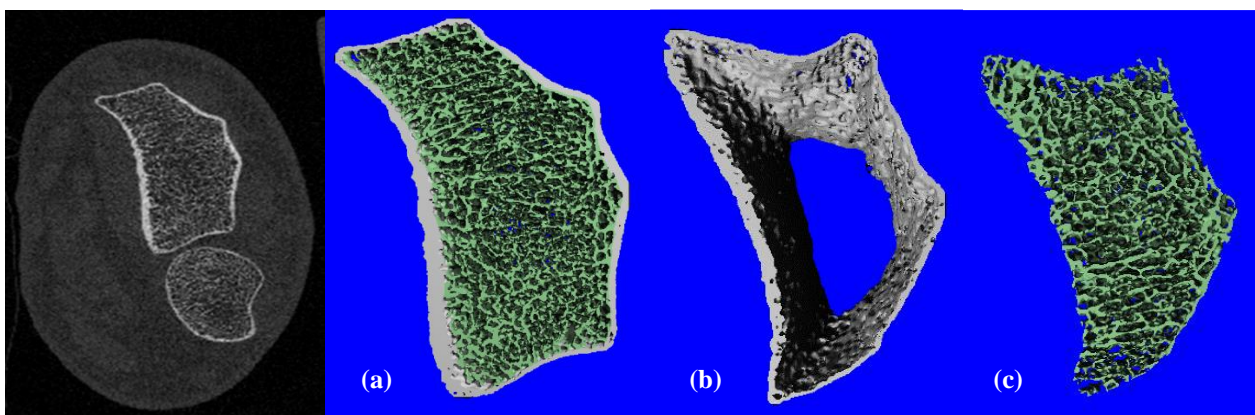


Figura 3 – Representação de imagens obtidas por HR-pQCT em 2D e 3D da estrutura óssea do sítio rádio distal total (a), dos segmentos cortical (b) e trabecular (c), respectivamente.

Além de permitir a avaliação qualitativa, a reconstrução 3D também facilita a extração de parâmetros quantitativos mais precisos, que podem ser utilizados para comparações entre diferentes amostras ou condições experimentais. A visualização em 3D oferece suporte a estudos avançados, como análises de falhas estruturais, estimativas de resistência mecânica e modelagem biomecânica. Quando combinada com técnicas como a análise de elementos finitos (FEA), a reconstrução tridimensional permite simulações computacionais que preveem o comportamento mecânico da amostra sob diferentes condições de carga. Esse tipo de análise é particularmente útil em aplicações biomédicas, como na avaliação da resistência óssea, no desenvolvimento de biomateriais, ou na simulação de fraturas. A precisão da reconstrução 3D também facilita a integração com outras modalidades de imagem ou dados experimentais, aumentando as possibilidades de correlações entre



propriedades morfológicas e funcionais. Assim, a reconstrução 3D não só contribui para a interpretação visual, mas também amplia o escopo de estudos quantitativos e biomecânicos, fornecendo uma plataforma robusta para investigações científicas avançadas.

Tabela 1 - Descrição dos Resultados 3D para microarquitetura do Osso Trabecular (DA SILVA, Alessandro Márcio Hakme, 2014)

Abreviação	Especificação	Descrição	Unidade
TV	Total volume	Volume total da região de interesse	mm ³
BV	Bone volume	Volume da região segmentada como osso	mm ³
BS	Bone surface	Superfície da região segmentada como osso	mm ²
BV/TV	Bone volume fraction	Razão entre a região segmentada de osso e o volume total da região de interesse	%
BS/TV	Bone surface density	Razão entre a superfície da região segmentada óssea o volume total da região de interesse	mm ² / mm ³
BS/BV	Specific bone surface	Razão da superfície da região segmentada como osso pelo seu volume segmentado	mm ² / mm ³
Conn.D	Connectivity density	Uma medida do grau de conectividade das trabéculas normalizada pelo volume da região de interesse	1/ mm ³
SMI	Structure model index	Um indicador da estrutura da trabécula; SMI igual a 0 para placas e 3 bastonetes	-
Tb.N	Trabecular number	Medida do número médio de trabéculas por unidade de comprimento	1/ mm
Tb.Th	Trabecular thickness	Medida principal da espessura das trabéculas no método 3D	mm
Tb.Sp	Trabecular separation	Distância principal entre as trabéculas no método 3D	mm
DA	Degree of anisotropy	Grau de anisotropia, 1 = isotrópico, > 1 = anisotrópico pela definição;	-
MIL	Mean intercept length	Medida da anisotropia estrutural	-

Nota: Variáveis em negrito representam o conjunto mínimo de variáveis que devem ser relatadas ao descrever a morfologia óssea trabecular.



2.2 Princípios Técnicos da HR-pQCT

A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) é uma evolução da microtomografia computadorizada (micro-CT), especialmente adaptada para uso clínico em pacientes. A alta resolução permite a segmentação do osso no nível microestrutural, permitindo a quantificação da arquitetura e características morfológicas em microescala, de modo a fazer a leitura de uma única trabécula humana e quantificar o tamanho do diâmetro dos poros corticais, assim como avaliar erosões ósseas (KLOSE-JENSEN *et al.*, 2020; VAN DEN BERGH *et al.*, 2021). Originalmente desenvolvida para o estudo da microarquitetura óssea em pacientes com osteoporose, a HR-pQCT também se destacou na avaliação óssea de doenças reumatológicas, como a osteoartrite (OA) e a artrite reumatoide (AR). No estudo da AR, por exemplo, essa técnica tem sido utilizada para avaliar a progressão da doença por meio da medição de erosões ósseas e da largura do espaço articular nas articulações metacarpofalângicas (KLOSE-JENSEN *et al.*, 2020).

Um dos grandes avanços trazidos pela HR-pQCT foi a sua segunda geração de scanner (XtremeCT II, Scanco Medical), que apresentou melhorias significativas, como um campo de visão mais amplo (14 cm de diâmetro e 22,5 cm de comprimento), resolução espacial aumentada (90 μm de MTF a 10%) e um tamanho de voxel isotrópico de 60,7 μm . Essas características permitem avaliações microarquiteturais de alta precisão, incluindo a separação detalhada dos compartimentos cortical e trabecular do osso (BOYD, 2024). Outro ponto importante foi o redesenho da estrutura do scanner, permitindo pela primeira vez a realização de exames *in vivo* de extremidades maiores, como joelhos e cotovelos, o que ampliou as possibilidades de estudo de doenças articulares como a osteoartrite de joelho osso (KROKER; MANSKE; *et al.*, 2018). O processo de aquisição de imagens na HR-pQCT será descrito sucintamente a seguir:

Processo de Aquisição de Imagens com a HR-pQCT II

1. Preparação do Paciente:

- O paciente é posicionado em uma cadeira especialmente projetada, com o membro a ser examinado (rádio e tíbia) imobilizado em um suporte especial para minimizar movimentos durante o exame.
- É importante que o paciente permaneça o mais imóvel possível durante todo o procedimento para evitar artefatos de movimento.

2. Configuração do Equipamento:

- O técnico configura o equipamento, ajustando os parâmetros de acordo com o protocolo específico para a região a ser escaneada.



- A região de interesse (ROI) é definida usando um scout view (uma imagem de baixa resolução inicial) para garantir o posicionamento correto.
3. Processo de Escaneamento:
- A HR-pQCT II utiliza raios X de baixa dose para criar imagens de alta resolução.
 - O escâner gira ao redor da extremidade do membro, coletando múltiplas imagens em diferentes ângulos.
 - O tempo de varredura é significativamente menor em comparação com a primeira geração, geralmente levando cerca de 2 a 3 minutos por região.
4. Reconstrução e Processamento de Imagens:
- Após a aquisição, as imagens são reconstruídas em 3D usando algoritmos avançados.
 - O software do sistema realiza automaticamente várias análises, incluindo a segmentação do osso cortical e trabecular, cálculo de parâmetros de densidade e microarquitetura.
5. Controle de Qualidade:
- Cada varredura passa por um processo de controle de qualidade para verificar a presença de artefatos de movimento ou outros problemas técnicos.
 - Se necessário, o exame pode ser repetido para garantir a qualidade ideal das imagens.
6. Análise e Interpretação:
- As imagens e dados processados são analisados por especialistas treinados.
 - Parâmetros como densidade mineral óssea volumétrica, geometria óssea e, parâmetros estruturais são analisados em um relatório de resultados padrão (Figura 4).

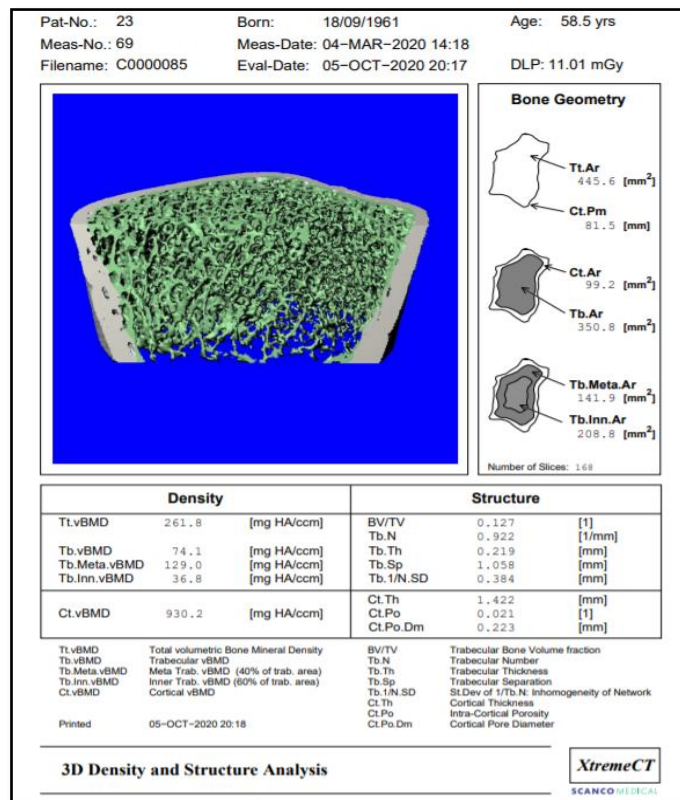


Figura 4. Relatório de HR-pQCT incluindo os parâmetros ósseos da tíbia.

7. Armazenamento e Compartilhamento de Dados:

- As imagens e resultados são armazenados em sistemas PACS (*Picture Archiving and Communication System*) para futuras referências e comparações longitudinais.

A partir dessas projeções, são criadas imagens tridimensionais que permitem uma análise detalhada da morfologia óssea, com dados precisos sobre a geometria óssea, incluindo a área total (Tt.Ar), cortical e trabecular (Ct.Ar; Tb.Ar); a DMO volumétrica total e dos compartimentos ósseos, cortical e trabecular (Tt.vBMD, Ct.vBMD, Tb.vBMD); análise de parâmetros estruturais, como a espessura cortical e trabecular (Ct.Th; Tb.Th), o número e a separação entre trabéculas ((Tb.N; Tb.Sp), e porosidade cortical Ct.Po) (NEETESON *et al.*, 2023; WHITTIER, D. E. *et al.*, 2020).

Além da caracterização estrutural, a HR-pQCT possibilita a aplicação da análise por elementos finitos (FEA), uma ferramenta útil para a avaliação não invasiva da resistência mecânica do osso (WHITTIER, D. E. *et al.*, 2020). Ao modelar o comportamento do osso sob diferentes condições de carga, essa técnica oferece insights sobre a predisposição a fraturas e a eficácia de tratamentos em diversas doenças ósseas (Figura 5).

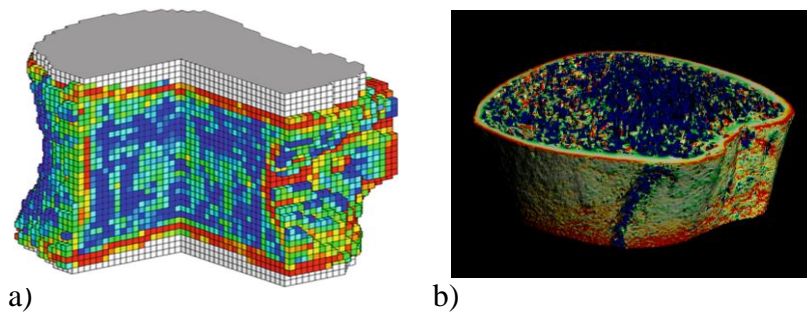


Figura 5 – a) Imagem representativa de modelagem de análise de microelementos finitos; b) Imagem em 3D da tíbia distal, mostrando propriedades adaptativas do tecido ósseo sob uma determinada carga. Esta representação visual ajuda a identificar rapidamente as regiões do osso que estão sob maior estresse (IPL-FE v2, Scanco Medical AG)

Com sua combinação única de alta resolução, capacidade tridimensional e ferramentas de análise avançada, a HR-pQCT vem se consolidando em pesquisas biomédicas e aplicações clínicas. Seus usos continuam a se expandir, especialmente em áreas como o estudo de doenças metabólicas e reumatológicas, onde a necessidade de uma avaliação detalhada da microarquitetura óssea é fundamental para o avanço no diagnóstico e tratamento de patologias complexas.

Tabela 2 - Parâmetros para o protocolo padrão (tíbia ou rádio) e protocolo de joelho em um sistema HR-pQCT (XtremeCT II)

Parâmetros de Varredura	Protocolo Rádio-Tíbia	Protocolo Joelho
Número de rotações/pilhas	1	6
KVp	68	68
Corrente (mA)	1,47	1,47
Produto corrente-tempo (mAs)	71	936
Tempo de integração (ms)	43	100
Tempo de medição (min)	2	17,6
Número de projeções	1011/202°	1011/202°
Comprimento de varredura na direção axial (mm)	10,20	61,19
Dimensão nominal do voxel isotrópico (μm)	60,7	60,7
Número de fatias (pixels)	168	1008
Dimensão da matriz de imagem (pixels)	2304 \times 2304	2304 \times 2304
Tamanho do arquivo de imagem (GB)	1,8	10,7
DLP (mGy) ^a	1,04	2,28
CTDI (mGy) ^a	10,16	22,32
Dose efetiva (μSv) ^a	2–5	55

Abreviações: CTDI, índice de dose da TC; DLP, produto dose-comprimento; kVp, kilovoltagem de pico.

(a) Cálculos de DLP e CTDI baseados em medidas diretas (Radal, 10X6-3CT), e a dose efetiva usando um fator de correção estimado (*). (SALTYBAEVA *et al.*, 2014)



3 APLICAÇÕES NA ÁREA DA SAÚDE

A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) tem emergido como uma ferramenta útil na avaliação da microarquitetura óssea *in vivo*, especialmente em estudos relacionados a doenças articulares e metabólicas (BOYD, 2024; DA SILVA, Alessandro Márcio Hakme, 2014; PAOLILLO *et al.*, 2015; SILVA, A M H *et al.*, 2019; WARDEN; WRIGHT; FUCHS, 2021). Originalmente utilizada em pesquisas sobre a osteoporose, a HR-pQCT tem demonstrado seu valor em outras áreas da saúde, incluindo a avaliação de doenças reumatológicas, como a osteoartrite (OA) e a artrite reumatoide (AR) (BHATLA *et al.*, 2018; JOHNSTON *et al.*, 2011; KROKER; BHATLA; *et al.*, 2018; KROKER; MANSKE; *et al.*, 2018; SHIRAIISHI *et al.*, 2020). Nos últimos anos, essa tecnologia tem permitido a obtenção de informações sem precedentes sobre as alterações ósseas em doenças articulares, fornecendo dados tridimensionais precisos sobre a estrutura trabecular e cortical, que complementam métodos tradicionais como a densitometria óssea (DXA) e a ressonância magnética (MRI) (SHIRAIISHI *et al.*, 2020).

Estudos recentes utilizando a HR-pQCT mostraram sua aplicabilidade no monitoramento da progressão da osteoartrite, especialmente em pacientes com lesões prévias no joelho, como a ruptura do ligamento cruzado anterior (LCA) (KROKER *et al.*, 2019). Um estudo longitudinal pioneiro acompanhou as mudanças na microarquitetura óssea nos oito meses seguintes a uma ruptura de LCA, revelando alterações significativas no joelho lesionado, enquanto o joelho contralateral permaneceu praticamente inalterado. Esses achados são importantes, pois sugerem que o joelho contralateral pode servir como um controle interno em estudos futuros, facilitando a comparação entre as duas articulações. Além disso, o estudo utilizou a integração de imagens de MRI e HR-pQCT, o que permitiu identificar contusões ósseas associadas à lesão ligamentar e demonstrou que as mudanças microestruturais no osso eram mais pronunciadas nas regiões afetadas, mesmo após a resolução das contusões observadas pela MRI (KROKER *et al.*, 2019).

A combinação da HR-pQCT com outras modalidades de imagem oferece uma nova perspectiva sobre as doenças articulares e suas implicações na saúde óssea. A capacidade de visualizar as mudanças microestruturais no osso, juntamente com as alterações nos tecidos moles ao longo do tempo, tem permitido o desenvolvimento de novas hipóteses sobre a etiologia da osteoartrite pós-traumática. Essa abordagem sugere que a doença envolve uma fase inicial de perda óssea transitória, seguida de adaptações compensatórias dos ossos e tecidos moles, que culminam na degeneração da articulação. Esses achados são de particular interesse no desenvolvimento de intervenções

UNIVERSIDADE
BRASIL

farmacêuticas e terapias de reabilitação, que podem mitigar os efeitos a longo prazo de lesões articulares traumáticas (BHATLA *et al.*, 2018; JOHNSTON *et al.*, 2011).

Apesar de seu grande potencial em pesquisas, a aplicação clínica da HR-pQCT ainda enfrenta desafios significativos. Embora essa tecnologia forneça dados valiosos sobre a saúde óssea em pacientes com osteoporose, especialmente em casos complexos onde a DXA sozinha pode não ser suficiente, seu uso em doenças como a osteoartrite ainda é limitado. A complexidade da análise, o tempo de varredura relativamente longo e a disponibilidade restrita dos dispositivos são barreiras que dificultam sua adoção na prática clínica rotineira. No entanto, com o avanço de novas tecnologias, como a tomografia computadorizada com contagem de fótons, que oferece imagens de alta resolução com baixas doses de radiação e tempos de varredura reduzidos, é possível que o futuro da imagem óssea clínica evolua significativamente (SHIRAIISHI *et al.*, 2020). Em resumo, a HR-pQCT permanece uma ferramenta de vanguarda para o campo da pesquisa biomédica, oferecendo insights detalhados sobre a microarquitetura óssea que não são possíveis com outras modalidades de imagem. Quando usada em conjunto com técnicas como a MRI, ela pode fornecer informações valiosas que podem orientar o desenvolvimento de novas estratégias de manejo para doenças articulares e metabólicas, promovendo avanços significativos na medicina personalizada e no tratamento de doenças crônicas (BOYD, 2024; KROKER *et al.*, 2019; WHITTIER, Danielle E. *et al.*, 2022).

4 PERSPECTIVAS FUTURAS E INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS

A maior parte dos dados de HR-pQCT disponíveis atualmente são oriundos do XtremeCT I. Com a chegada do scanner XtremeCT II, surgiu a necessidade de calibração cruzada entre as duas gerações de equipamentos. Embora seja possível realizar essa calibração para alguns parâmetros, existem variáveis importantes, como a microarquitetura trabecular e a porosidade cortical, que não são diretamente comparáveis entre os dispositivos de primeira e segunda geração. Isso cria um desafio significativo para a continuidade e comparabilidade dos estudos longitudinais. Além disso, a falta de um sistema de calibração cruzada automatizada no software de análise do XtremeCT II impede sua aplicação imediata na rotina clínica. Esta limitação ressalta a necessidade de desenvolvimento contínuo no software de análise para facilitar a transição entre as gerações de equipamentos (VAN DEN BERGH *et al.*, 2021; WHITTIER, D. E. *et al.*, 2020).

Apesar dos avanços tecnológicos e da redução no tempo de varredura proporcionada pelo XtremeCT II, os artefatos de movimento continuam sendo um problema significativo, especialmente nas imagens do rádio. Este desafio demanda o desenvolvimento de métodos



automatizados mais sofisticados para detectar e, idealmente, corrigir esses artefatos. Adicionalmente, há uma demanda por tempos de varredura ainda mais rápidos e a capacidade de examinar regiões de interesse mais amplas, o que poderia aumentar significativamente a utilidade clínica da técnica (VAN DEN BERGH *et al.*, 2021).

A padronização é outro aspecto que deveria ser considerado para o futuro da HR-pQCT. Recentemente, foram propostas recomendações-chave para a aquisição e análise de imagens, controle de qualidade, treinamento e padronização dos relatórios de resultados. A implementação dessas diretrizes é fundamental para facilitar a aplicação clínica do HR-pQCT e garantir a comparabilidade dos resultados entre diferentes centros de pesquisa e clínicas (WHITTIER, D. E. *et al.*, 2020). Por fim, não se pode ignorar o fator econômico. O HR-pQCT é uma tecnologia de alto custo, o que limita sua disponibilidade. Atualmente, a maioria dos scanners está instalada em ambientes de pesquisa, restringindo o acesso à tecnologia no contexto clínico mais amplo.

A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) apresenta um vasto potencial na pesquisa biomédica, especialmente no estudo da microarquitetura óssea e das doenças reumatológicas. No entanto, o grande volume de informações gerado por cada varredura representa tanto uma oportunidade quanto um desafio. A quantidade de dados microestruturais pode ser difícil de interpretar, sobretudo em regiões mais complexas, como o joelho, onde múltiplas regiões de interesse (ROIs) precisam ser analisadas. Para superar essa barreira, futuras inovações devem focar em métodos capazes de sintetizar as mudanças microestruturais em padrões ou "fenótipos", facilitando a interpretação dos resultados. Além disso, técnicas de simulação por elementos finitos (FEA) já se mostraram promissoras ao fornecer uma medida robusta da força óssea, ao representar de maneira integrada as alterações da microarquitetura.

Uma inovação tecnológica potencial reside na aplicação de técnicas de aprendizado profundo (deep learning) para automatizar e aprimorar a interpretação das imagens de HR-pQCT. Ferramentas baseadas em inteligência artificial poderiam auxiliar na análise de todo o volume de imagem disponível, reduzindo o risco de ignorar regiões importantes que não estão capturadas em ROIs convencionais. Essa abordagem poderia aumentar a precisão na detecção de alterações microestruturais e melhorar a eficiência dos fluxos de trabalho de análise, abrindo caminho para uma utilização mais ampla da tecnologia.



Outro desafio significativo da HR-pQCT é o seu uso limitado a extremidades, como braços e pernas, devido ao tamanho restrito do gantry. Isso exclui populações com tamanhos corporais maiores, o que limita a aplicabilidade da técnica em estudos que envolvem, por exemplo, atletas com pernas volumosas, ou influenciados por doenças metabólicas, como a obesidade. Melhorias no design do equipamento e no processamento de imagem podem aumentar a precisão em tais populações, otimizando a relação sinal-ruído e garantindo que o tecido mineralizado seja corretamente extraído nas imagens. Além disso, o desenvolvimento de técnicas de segmentação aprimoradas poderia facilitar a estimativa de parâmetros da microarquitetura mais precisos, fundamentais para o diagnóstico e o acompanhamento de doenças ósseas e articulares (BOYD, 2024; KLOSE-JENSEN *et al.*, 2020; KROKER; BHATLA; *et al.*, 2018).

A microtomografia periférica quantitativa de alta resolução (HR-pQCT) tem se mostrado uma ferramenta valiosa no estudo da microarquitetura óssea em doenças reumáticas. Um estudo recente destaca a utilidade da HR-pQCT em exames de joelho, oferecendo uma nova perspectiva para a osteoartrite do joelho (BOYD, 2024). Esse trabalho sintetiza avanços no uso da HR-pQCT, consolidando sua posição como uma tecnologia importante na avaliação de desordens articulares e na obtenção de imagens de alta resolução da microestrutura óssea.

Uma contribuição significativa para a área de HR-pQCT é o desenvolvimento de dados normativos que permitem comparações dos dados de microtomografia com populações de referência. O acesso a esses dados é disponibilizado gratuitamente através da plataforma <https://normative.ca>, permitindo a comparação de resultados de HR-pQCT com dados normativos para diferentes populações. O sistema também oferece estimativas do risco de fratura, bem como fenótipos ósseos (WHITTIER, Danielle E. *et al.*, 2023, 2022). Recentemente, a plataforma passou por atualizações significativas, e o novo sistema será capaz de integrar dados de referência de novos países, como o Brasil. Esta evolução permitirá a ampliação da aplicabilidade da HR-pQCT em populações diversas, proporcionando maior precisão na avaliação clínica.

As inovações futuras na HR-pQCT também podem explorar o uso simultâneo de múltiplas modalidades de imagem, como a ressonância magnética (MRI), para obter informações abrangentes sobre os tecidos moles e a estrutura óssea nas doenças reumatológicas. Essa abordagem multimodal oferece uma visão integrada sobre a progressão de doenças como a osteoartrite e a artrite reumatoide, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. (BOYD, 2024).



Embora a HR-pQCT ainda esteja restrita ao campo da pesquisa, o desenvolvimento de novas tecnologias, como a tomografia com contagem de fótons, oferece uma perspectiva de evolução para a imagem clínica. Com a capacidade de gerar imagens de alta resolução com doses reduzidas de radiação e tempos de varredura mais curtos, essa tecnologia pode eventualmente ampliar o uso da HR-pQCT em ambientes clínicos. A combinação dessas inovações com análises longitudinais pode permitir um monitoramento mais eficaz das mudanças articulares ao longo do tempo, abrindo novos caminhos para o estudo da etiologia e progressão de doenças articulares, como a osteoartrite pós-traumática.

Em resumo, o futuro da HR-pQCT depende da sua integração com novas tecnologias de processamento de dados e imagem, além da adaptação de seus sistemas para suportar variações anatômicas mais amplas. Combinada com modalidades complementares e ferramentas de aprendizado profundo, a HR-pQCT tem o potencial de transformar tanto a pesquisa biomédica quanto a prática clínica, oferecendo insights detalhados sobre a microarquitetura óssea e possibilitando intervenções mais precisas e personalizadas para doenças ósseas e articulares.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Universidade Brasil pela oportunidade de publicar este capítulo e também de forma excepcional aos coautores, fundamentais para este capítulo, e em especial meu supervisor internacional de doutorado Steven K. Boyd por todas as discussões e ensinamentos da técnica de microtomografia computadorizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHATLA, J. L.; KROKER, A.; MANSKE, S. L.; EMERY, C. A.; BOYD, S. K. Differences in subchondral bone plate and cartilage thickness between women with anterior cruciate ligament reconstructions and uninjured controls. **Osteoarthritis and Cartilage**, vol. 26, no. 7, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.04.006>.

BOYD, Steven K. High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography in Rheumatic Diseases: A New Option for Knee Osteoarthritis. **Radiologic Clinics of North**



America, vol. 62, no. 5, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2024.02.010>.

CHEUNG, Wing Hoi; HUNG, Vivian Wing Yin; CHEUK, Ka Yee; CHAU, Wai Wang; TSOI, Kelvin Kam Fai; WONG, Ronald Man Yeung; CHOW, Simon Kwoon Ho; LAM, Tsz Ping; YUNG, Patrick Shu Hang; LAW, Sheung Wai; QIN, Ling. Best Performance Parameters of HR-pQCT to Predict Fragility Fracture: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Bone and Mineral Research**, vol. 36, no. 12, 2021. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4449>.

CHOKSI, Palak; JEPSEN, Karl J.; CLINES, Gregory A. The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. **Clinical Diabetes and Endocrinology**, vol. 4, no. 1, 2018. <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0062-7>.

DA SILVA, A.M.H.; ALVES, J.M.; DA SILVA, O.L.; DA SILVA JUNIOR, N.F. Two and three-dimensional morphometric analysis of trabecular bone using X-ray microtomography (μ CT). **Revista Brasileira de Engenharia Biomedica**, vol. 30, no. 2, 2014. <https://doi.org/10.1590/rbeb.2014.011>.

DA SILVA, Alessandro Márcio Hakme. **Experimental Study of the Elastic Properties of Trabecular Bones Utilizing Mechanical Assays and X-Ray Microtomography (In Portuguese Estudo Experimental das Propriedades Elásticas de Ossos Trabeculares Utilizando Ensaios Mecânicos C**. 2014. 150 f. Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2014. DOI <https://doi.org/10.11606/T.82.2014.tde-30102014-160356>. Available at: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-30102014-160356/pt-br.php>.

JOHNSTON, James D.; KONTULAINEN, Saija A.; MASRI, Bassam A.; WILSON, David R. Predicting subchondral bone stiffness using a depth-specific CT topographic mapping technique in normal and osteoarthritic proximal tibiae. **Clinical Biomechanics**, vol. 26, no. 10, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2011.06.009>.

KLOSE-JENSEN, Rasmus; TSE, Justin J.; KELLER, Kresten Krarup; BARNABE, Cheryl; BURGHARDT, Andrew J.; FINZEL, Stephanie; TAM, Lai Shan; HAUGE, Ellen Margrethe; STOK, Kathryn S.; MANSKE, Sarah L. High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography for Bone Evaluation in Inflammatory Rheumatic Disease. **Frontiers in Medicine**, vol. 7, 2020. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00337>.



KROKER, Andres; BESLER, Bryce A.; BHATLA, Jennifer L.; SHTIL, Mariya; SALAT, Peter; MOHTADI, Nicholas; WALKER, Richard E.; MANSKE, Sarah L.; BOYD, Steven K.

Longitudinal Effects of Acute Anterior Cruciate Ligament Tears on Peri-Articular Bone in Human Knees Within the First Year of Injury. **Journal of Orthopaedic Research**, vol. 37, no. 11, 2019. <https://doi.org/10.1002/jor.24410>.

KROKER, Andres; BHATLA, Jennifer L.; EMERY, Carolyn A.; MANSKE, Sarah L.; BOYD, Steven K. Subchondral bone microarchitecture in ACL reconstructed knees of young women: A comparison with contralateral and uninjured control knees. **Bone**, vol. 111, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.03.006>.

KROKER, Andres; MANSKE, Sarah L.; MOHTADI, Nicholas; BOYD, Steven K. A study of the relationship between meniscal injury and bone microarchitecture in ACL reconstructed knees. **Knee**, vol. 25, no. 5, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2018.07.004>.

LESLIE, William D.; MAJUMDAR, Sumit R.; MORIN, Suzanne N.; LIX, Lisa M. Why does rate of bone density loss not predict fracture risk? **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, vol. 100, no. 2, 2015. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3777>.

MATHESON, Bryn E.; NEETESON, Nathan J.; BOYD, Steven K. Establishing error bounds for internal calibration of quantitative computed tomography. **Medical Engineering and Physics**, vol. 124, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2024.104109>.

NEETESON, Nathan J.; BESLER, Bryce A.; WHITTIER, Danielle E.; BOYD, Steven K. Automatic segmentation of trabecular and cortical compartments in HR-pQCT images using an embedding-predicting U-Net and morphological post-processing. **Scientific Reports**, vol. 13, no. 1, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27350-0>.

OTT, Susan M. Bone strength: More than just bone density. **Kidney International**, vol. 89, no. 1, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.004>.

PAOLILLO, A.R.; PAOLILLO, F.R.; DA SILVA, A.M.H.; REIFF, R.B.D.M.; BAGNATO, V.S.; ALVES, J.M. Effects of infrared laser on the bone repair assessed by x-ray microtomography (μ ct) and histomorphometry. 9531., 2015. **Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE** [...]. [S. l.: s. n.], 2015. vol. 9531, . <https://doi.org/10.1117/12.2180804>.



SALTYBAEVA, Natalia; JAFARI, Mary Ellen; HUPFER, Martin; KALENDER, Willi A.

Estimates of effective dose for CT scans of the lower extremities. **Radiology**, vol. 273, no. 1, 2014. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132903>.

SANGONDIMATH, Gururaj; SEN, Ramesh Kumar; T, Fazal Rehman. DEXA and Imaging in Osteoporosis. **Indian Journal of Orthopaedics**, vol. 57, 2023. <https://doi.org/10.1007/s43465-023-01059-2>.

SHIRAIISHI, Kazuteru; CHIBA, Ko; OKAZAKI, Narihiro; YOKOTA, Kazuaki; NAKAZOE, Yusuke; KIDERA, Kenichi; YONEKURA, Akihiko; TOMITA, Masato; OSAKI, Makoto. In vivo analysis of subchondral trabecular bone in patients with osteoarthritis of the knee using second-generation high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT). **Bone**, vol. 132, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115155>.

SILVA, A M H; BOYD, S K; MANSKE, S L; ALVES, J M; DE CARVALHO, J. Assessment of the elastic properties of human vertebral trabecular bone using computational mechanical tests and x-ray microtomography—a subvolume analysis. **Biomedical Physics & Engineering Express**, vol. 5, no. 4, p. 045031, 11 Jul. 2019. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ab2c70>.

SZULC, Pawel; DUFOUR, Alyssa B.; HANNAN, Marian T.; KIEL, Douglas P.; CHAPURLAT, Roland; SORNAY-RENDU, Elisabeth; MERLE, Blandine; BOYD, Steven K.; WHITTIER, Danielle E.; HANLEY, David A.; GOLTZMAN, David; WONG, Andy Kin On; LESPESSAILLES, Eric; KHOSLA, Sundeep; FERRARI, Serge; BIVER, Emmanuel; BOUXSEIN, Mary L.; SAMELSON, Elizabeth J. Fracture risk based on high-resolution peripheral quantitative computed tomography measures does not vary with age in older adults—the bone microarchitecture international consortium prospective cohort study. **Journal of Bone and Mineral Research**, vol. 39, no. 5, 2024. <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae033>.

VAN DEN BERGH, J. P.; SZULC, P.; CHEUNG, A. M.; BOUXSEIN, M.; ENGELKE, K.; CHAPURLAT, R. The clinical application of high-resolution peripheral computed tomography (HR-pQCT) in adults: state of the art and future directions. **Osteoporosis International**, vol. 32, no. 8, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05999-z>.

WARDEN, Stuart J.; WRIGHT, Christian S.; FUCHS, Robyn K. Bone Microarchitecture and Strength Adaptation to Physical Activity: A Within-Subject Controlled HRpQCT Study. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, vol. 53, no. 6, 2021.



<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002571>.

WHITTIER, D. E.; BOYD, S. K.; BURGHARDT, A. J.; PACCOU, J.; GHASEM-ZADEH, A.; CHAPURLAT, R.; ENGELKE, K.; BOUXSEIN, M. L. Guidelines for the assessment of bone density and microarchitecture in vivo using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. **Osteoporosis International**, vol. 31, no. 9, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05438-5>.

WHITTIER, Danielle E.; SAMELSON, Elizabeth J.; HANNAN, Marian T.; BURT, Lauren A.; HANLEY, David A.; BIVER, Emmanuel; SZULC, Pawel; SORNAY-RENDU, Elisabeth; MERLE, Blandine; CHAPURLAT, Roland; LESPESSAILLES, Eric; WONG, Andy Kin On; GOLTZMAN, David; KHOSLA, Sundeep; FERRARI, Serge; BOUXSEIN, Mary L.; KIEL, Douglas P.; BOYD, Steven K. A Fracture Risk Assessment Tool for High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. **Journal of Bone and Mineral Research**, vol. 38, no. 9, 2023. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4808>.

WHITTIER, Danielle E.; SAMELSON, Elizabeth J.; HANNAN, Marian T.; BURT, Lauren A.; HANLEY, David A.; BIVER, Emmanuel; SZULC, Pawel; SORNAY-RENDU, Elisabeth; MERLE, Blandine; CHAPURLAT, Roland; LESPESSAILLES, Eric; WONG, Andy Kin On; GOLTZMAN, David; KHOSLA, Sundeep; FERRARI, Serge; BOUXSEIN, Mary L.; KIEL, Douglas P.; BOYD, Steven K. Bone Microarchitecture Phenotypes Identified in Older Adults Are Associated With Different Levels of Osteoporotic Fracture Risk. **Journal of Bone and Mineral Research**, vol. 37, no. 3, 2022. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4494>.



O USO DA TECNOLOGIA A FAVOR DO DESENVOLVIMENTO EDUCACIONAL: UMA ABORDAGEM CONTEMPORÂNEA

*The use of technology in favor of educational development: a
contemporary approach*

RESUMO

A bioengenharia apresenta diferentes vertentes de aplicação do conhecimento. No âmbito da educação em saúde, o setor segue empenhado em produzir novas tecnologias capazes de contribuir com o aperfeiçoamento técnico-científico. O objetivo deste artigo é verificar se o uso de peças anatômicas impressas em 3D, utilização de tela em 3D e uso de aplicativo impacta no processo de ensino-aprendizagem em cursos de graduação. Trata-se de um estudo experimental que culminou com o desenvolvimento de ferramentas para fins educacionais a nível de graduação em saúde. O estudo foi dividido em diferentes fases que resultaram na impressão de órgãos através do programa de visualização online *ViewSTL*, para dois grupos de alunos submetidos à aula convencional e à aula com incremento tecnológico em dois momentos distintos. Em um segundo momento foi desenvolvido o aplicativo para apoio ao estudante e aplicado o questionário em discentes e docentes. O aprimoramento da turma que utilizou as ferramentas tecnológicas em sala de aula foi expresso em 97%, enquanto a turma que não utilizou apresentou melhoria de 4%. Em relação ao uso do aplicativo, grande parte dos estudantes apontou que a ferramenta apresenta benefícios e possibilita a compreensão integrada das informações avaliadas em anatomia, histologia e radiologia. No grupo de docentes, a ferramenta foi avaliada predominantemente como importante para o processo do ensino-aprendizagem, sendo questionado sobre a melhoria na integração das informações. O conjunto dos resultados considerados apresentou significativo impacto no proposto à melhoria contínua para ciência e educação na área da saúde na contemporaneidade.

Palavras-chave: bioengenharia, educação em saúde, tecnologia, inovação.

ABSTRACT

Bioengineering presents different aspects of knowledge application. In the context of health education, the sector remains committed to producing new technologies capable of contributing to technical-scientific improvement. The objective of this article is to verify the use of 3D printed anatomical parts, the use of a 3D screen and the use of impactful applications in the teaching-learning process in undergraduate courses. This is an experimental study that culminated in the development of tools for educational purposes at undergraduate health level. The study was divided into different phases that resulted in the printing of organs using the *ViewSTL* online visualization program, for two groups of students subjected to the conventional class and the class with technological enhancement at two different times. Secondly, the application was developed to support students, and the questionnaire was applied to students and teachers. The improvement of the class that had technological tools in the classroom was expressed at 97%, while the class that did not show an improvement of 4%. Regarding the use of the application, most students pointed out that the tool presents benefits and enables an integrated understanding of the information evaluated in anatomy, histology and radiology. In the group of teachers, the tool was predominantly assessed as important for the teaching-learning process, with questions being asked about the improvement in information integration. The set of results considered had a significant impact on the proposed continuous improvement for science and education in the area of health in contemporary times.

Keywords: bioengineering, health education, technology, innovation.

L.M. Armesto

ORCID Id 0000-0003-1836-6871

Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

T.R. Alonso

ORCID Id 0000-0002-6838-4579

Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

R. L. Serra

ORCID Id 0000-0002-4008-1947

Universidad Tecnológica de La Habana,
Cuba

D.S.F. Magalhães *

ORCID Id 0000-0002-3761-1927

Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

**Autor correspondente*

Daniel de Souza Ferreira Magalhães

daniel.magalhaes@ub.edu.br



1 INTRODUÇÃO

O uso de tecnologias no ensino em saúde tem se mostrado uma ferramenta capaz de melhorar o nível de atenção e a interação dos alunos nos processos de aprendizagem ao passo que promove o estímulo do aprender no contexto educacional (Lisboa *et al*, 2005). Nessa área, as ferramentas tecnológicas em 3D são aliadas dos docentes que anseiam por uma maior proximidade das simulações realísticas direcionada para os discentes em associação com a renovação das formas de se passar o conteúdo em sala de aula.

É importante destacar que, no processo de ensino-aprendizagem, mesmo com as frequentes inovações tecnológicas que oferecem suporte técnico e informacional em diversas instituições de ensino, é comum que a relação entre prática, educação e aprendizagem continue vinculada a métodos tradicionais. Isso é evidente, em muitos casos, entre professores que, embora executem suas funções pedagógicas com excelência, ainda demonstram pouca disposição para se atualizar ou se preparar para o uso de novas ferramentas (Leite, 2011).

Nesse sentido, é importante destacar que as formas de produzir educação mudaram, e os alunos que frequentam as instituições de ensino atualmente são diferentes daqueles de décadas passadas. Portanto, torna-se cada vez mais necessário utilizar ferramentas que acompanhem essa evolução educacional. Nesse contexto, Ramos (2012) observa que os recursos tecnológicos educacionais, quando bem integrados, facilitam o direcionamento da informação, bem como a partilha e a compreensão do conhecimento pelos alunos. De acordo com Champaoski *et al.* (2018), o uso adequado dessas ferramentas tecnológicas atende a uma necessidade atual: a linguagem contemporânea.

Dessa maneira, cabe ressaltar que a responsividade diante de determinada demanda, produz um importante anteparo que embasa o ensino-aprendizagem e respalda aquilo que se entende por didática. Assim, Medeiros e Araújo (2013) reforçam que o uso de recursos em 3D quando bem inseridos a partir de uma atuação ambivalente carrega uma proposta que permite explorar o conteúdo de forma ativa e interativa no contexto da aprendizagem multidisciplinar.

De maneira semelhante, Ribeiro *et al.* (2017) aponta que a abordagem não se limita à simples transmissão unidirecional de conteúdo do professor para o aluno. Em vez disso, é centrada no protagonismo do estudante, que constrói seu próprio trabalho, desenvolve critérios, afirma sua autoria e vê o professor como um facilitador no processo de construção do



conhecimento. Nesse contexto, o presente estudo explora inovações tecnológicas em bioengenharia, enfocando a educação em saúde e sua aplicação prática.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental que culminou com o desenvolvimento de ferramentas para fins educacionais a nível de graduação em saúde.

Na primeira parte do estudo foram desenvolvidas peças anatômicas em 3D e posteriormente passou para a etapa de validação de uma ferramenta de tecnologia voltada ao ensino de anatomia para alunos do curso técnico de enfermagem. As turmas foram separadas em T1 e T2, cada uma com 20 alunos. Após finalizar o conteúdo do semestre, a T1 recebeu duas aulas de revisão de anatomia pautada em imagens livros, quadro negro e apostila disponibilizada pela escola, após a primeira aula respondeu o questionário de entrada e após a segunda aula respondeu ao questionário de saída. A T2 recebeu duas aulas de revisão do conteúdo de anatomia, na primeira aula foram utilizadas as imagens de livros, quadro negro e apostila e na segunda aula foram acrescentadas a tela multi-autoestereoscópica (3D) e as peças obtidas por meio da impressora 3D. Ao fim de cada aula a T2 respondeu os respectivos questionários que foram separados nos domínios representados a seguir:

Domínio 1 – Proporção/Relação proximal

Domínio 2 – Localização espacial/anatomia física

Domínio 3 – Volumetria/planaltimetria

Domínio 4 – Morfologia/Conformidade

Domínio 5 – Grau de pareamento/similaridade

Domínio 6 – Motivação/Aula com impressões e tela em 3D

Foram obtidos arquivos em formato STL (*Stereolithography*) para a modelagem adotada para a impressão de peças dos seguintes órgãos: coração, fígado, rim e baço. Para que as imagens fossem caracterizadas em alta definição foram utilizadas as seguintes galerias de imagem: *STLFinder*, *GrabCad Library*, *XYZprinting 3D Gallery* e *3DExport*. Para que os sólidos 3D pudessem ser visualizados foi utilizado o programa de visualização online *ViewSTL*. Após a seleção das imagens, os arquivos das peças mais detalhadas foram enviados para uma empresa especializada. O processo de prototipagem dos modelos teve como objetivo garantir dimensões próximas às de tamanho médio real. Durante esse processo, os modelos foram redimensionados



para ajustes na escala original, utilizando o software de fatiamento Simplify 3D e a metodologia de deposição de material plástico fundido em camadas, conhecida como Fused Deposition Modeling (FDM). A empresa EngiPrinters Engenharia e Impressão 3D utilizou, para a confecção, um filamento de resina polimérica ABS Premium na cor branca, que permite polimento superficial na etapa de acabamento, eliminando o aspecto descontínuo comumente associado a modelos produzidos por impressoras de filamento. O equipamento utilizado foi a impressora 3D Pro – GTMAX3D Core A3, que oferece capacidade interna de impressão adequada para atender à exigência de similaridade espacial com órgãos reais, como os vistos nas aulas de anatomia. Para o uso das imagens em tela 3D, foram preparados vídeos com sequenciamento de imagens, utilizando o software 9tilesG para gerar superposições rotacionáveis em 360°.

Na segunda parte do estudo, foi desenvolvido um aplicativo denominado Instabrain® integrando imagens de histologia, anatomia, radiologia do Sistema Nervoso Central nos cortes sagital, coronal e axial. O aplicativo foi elaborado através do UnityEngine® com capacidade para rodar em Windows 10 e Android. O aplicativo foi testado em dois grupos considerando um n=30 indivíduos, sendo 20 estudantes de medicina e 10 docentes. O teste de validação foi testado através do GoogleForms® considerando cinco blocos de avaliação para os estudantes e quatro blocos de avaliação para docentes:

Estudantes: Bloco 1 – Teste de Usabilidade | Bloco 2 – Relativo às Telas | Bloco 3 – Teste de Assimilação | Bloco 4 – Avaliação das Imagens Radiológicas | Bloco 5 – Sugestões e Melhorias.

Docentes: Bloco 1 – Objetivos: Propósitos, metas e finalidades | Bloco2 – Estrutura/apresentação: organização, estrutura, estratégia, coerência e suficiência | Bloco 3 – Relevância: significância, impacto, motivação e interesse | Bloco 4 – Sugestões e Melhorias.

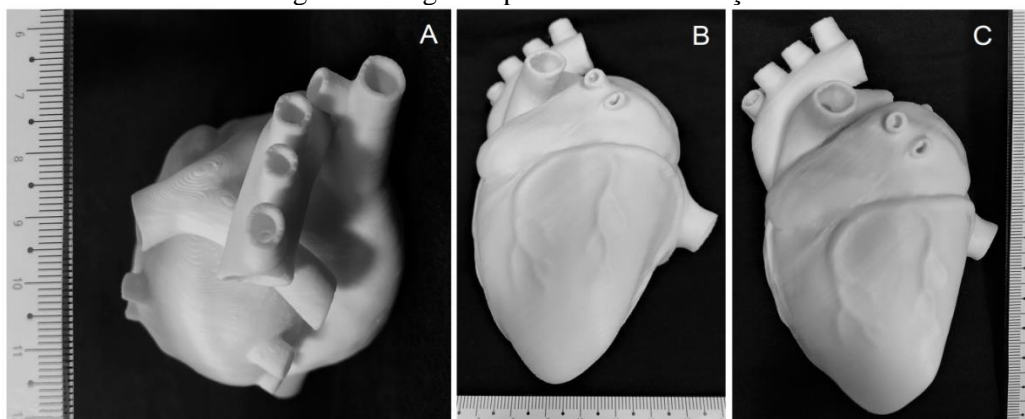
O projeto foi aprovado sob o parecer nº 6.316.069 do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Brasil.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De modo geral, com base na descrição metodológica, as peças de resina impressas atenderam aos requisitos de proximidade com órgãos reais. Aspectos como volumetria, dimensões, lateralidade, perfis, proporções e características visuais e estruturais dos elementos

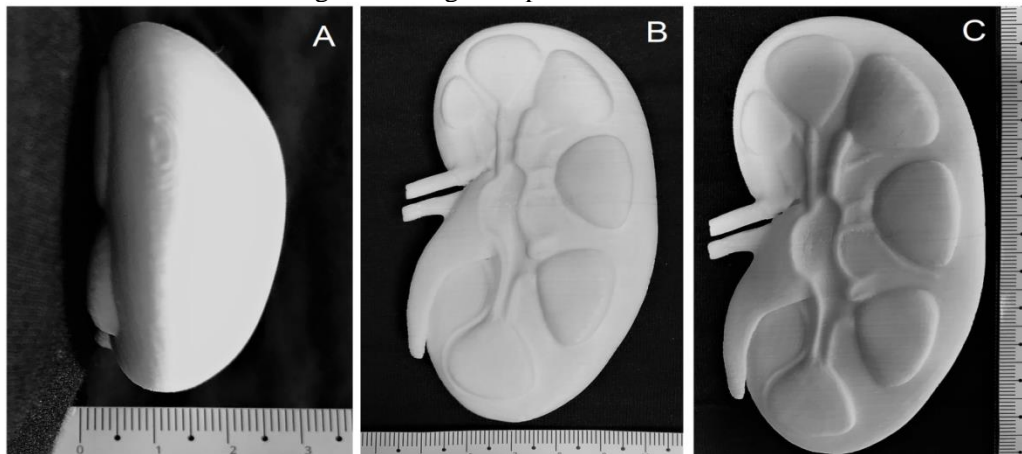
orgânicos corresponderam às expectativas da docente, assegurando a eficácia no aprendizado por meio de peças que reproduzem fielmente os sistemas físicos naturais de um corpo humano, com dimensões médias semelhantes às reais. Dessa forma, as Figuras 1, 2, 3 e 4 apresentam as impressões em uma mesa fotográfica, destacando as principais características de cada peça.

Figura 1 - Órgão impresso em 3D: coração



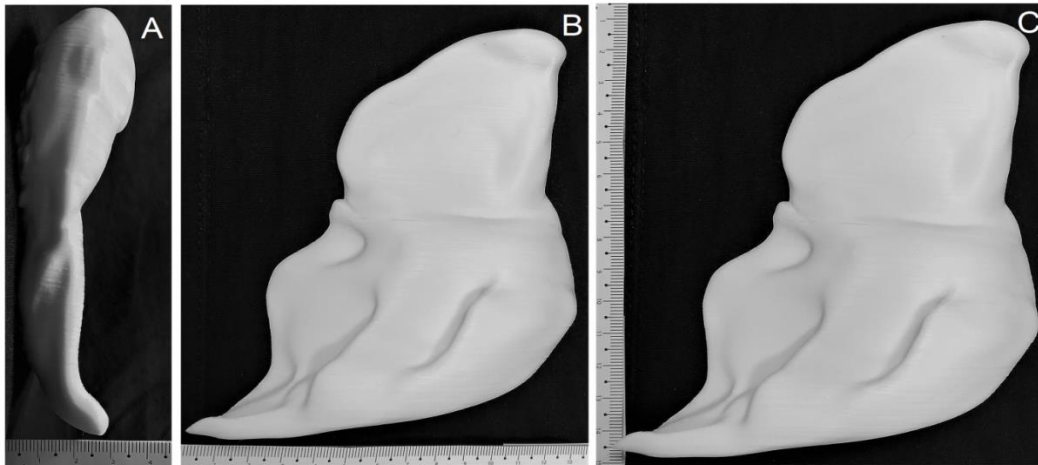
Fonte: Própria autoria

Figura 2 - Órgão impresso em 3D: rim



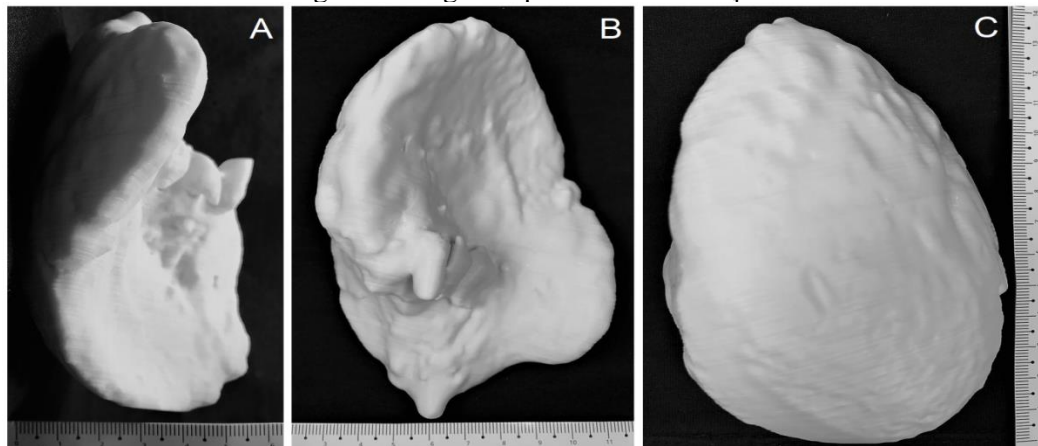
Fonte: Própria autoria

Figura 3 - Órgão impresso em 3D: fígado



Fonte: Própria autoria

Figura 4 - Órgão impresso em 3D: baço



Fonte: Própria autoria

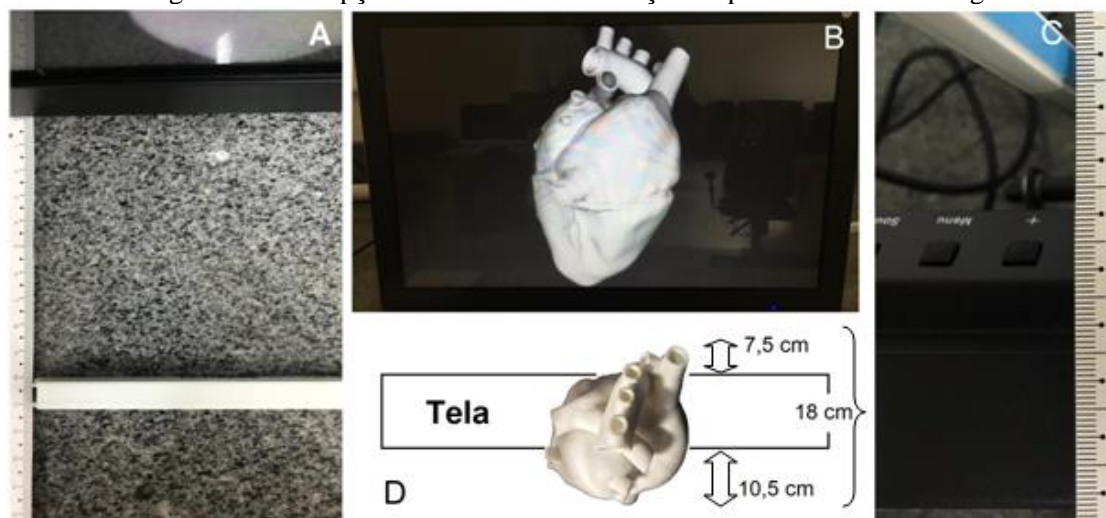
Com cada órgão, foram consideradas as visões de topo e/ou espessura (A), além da visualização de largura (B) e da altura (C).

É importante destacar que, de acordo com o questionário e a formulação do conjunto de perguntas, algumas perspectivas que caracterizam os domínios abordados são contempladas pela manipulação dessas peças impressas. Isso inclui questões relacionadas aos domínios 2 (localização espacial), 3 (volumetria) e 4 (morfologia), quando aplicadas aos tópicos pertinentes às peças analisadas. No geral, as perguntas voltadas para avaliar aspectos como volumetria, planaltimetria, morfologia, conformidade e anatomia das peças físicas foram elaboradas com foco nas impressões. No entanto, quando uma pergunta dentro desses domínios não se referia diretamente às peças impressas, sua formulação seguiu o modelo tradicional de ensino, utilizando a exposição oral, informativa e visual da docente. Para complementar o conteúdo



associado às peças anatômicas impressas, foi utilizada uma tela com imagens em 3D, permitindo que os alunos observassem as estruturas anatômicas de maneira interativa. A Figura 5 ilustra a projeção do coração na tela.

Figura 5 - Percepção do volume e verificação da profundidade da imagem 3D



Fonte: Própria autoria

Seguindo esse princípio, a captação de imagem foi realizada por meio da rotação do sólido a cada 1 grau, resultando em 360 imagens consecutivas. Embora essa abordagem reduza o efeito de profundidade e a sensação de "salto da tela", oferece menor cansaço visual.

Quarenta estudantes do curso técnico de enfermagem, divididos em duas turmas (T1 e T2), participaram do experimento. A T1 recebeu uma aula de revisão utilizando ferramentas tradicionais, como quadro, livros, apostilas e imagens em 2D. Já a T2 teve uma aula de revisão com o uso de uma tela que exibia imagens 3D de órgãos e modelos impressos em 3D de órgãos em resina. As características dos participantes foram mantidas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Os resultados dos questionários aplicados antes e depois das aulas mostram diferenças estatísticas significativas ($p < 0,05$) em alguns domínios, enquanto em outros não houve mudanças relevantes ($p > 0,05$).

No domínio 1, que trata da proporção de um órgão no ambiente anatômico e sua relação com outros sistemas, a comparação entre as médias de acertos nos questionários de entrada da T1 e T2 não revelou diferenças significativas. Esse resultado pode ser explicado pelo uso de atlas anatômicos, que apresentam todos os sistemas de forma integrada. A ausência de uma imagem



3D representando um sistema completo, como o abdominal, pode ter limitado o impacto na T2, enquanto a T1 se beneficiou das ferramentas tradicionais.

Nas análises comparativas para o domínio 2, que abordam questões relacionadas à compreensão da localização espacial no contexto anatômico e aos referenciais de posicionamento, observa-se uma melhoria significativa na turma T2, antes e depois da aula de revisão com o uso de ferramentas 3D. A T2 apresentou um aumento de 35%, enquanto a T1 mostrou uma melhora de 5%. Vale destacar que este domínio é o único identificado pelo docente como relacionado à percepção visual dos organismos e seu posicionamento no espaço, sendo fortemente influenciado pelo uso da tela 3D multi-autoestereoscópica. Os resultados estão em linha com as discussões de Góes *et al.* (2015), que investigaram o uso de tecnologia no ensino de anatomia e fisiologia em cursos de enfermagem, com foco na medição de sinais vitais. Eles ressaltaram que a tecnologia não substitui o professor, mas melhora a visualização dos sistemas e organismos, beneficiando o aprendizado dos alunos. No estudo de Góes *et al.*, 21 dos 45 alunos avaliados, ou 57%, consideraram positiva a utilização de tecnologia 3D no ensino de enfermagem, e 52% concordaram fortemente que ela auxilia o processo de aprendizagem. Esses dados são corroborados por Hecht-Lopez *et al.* (2018), que também identificaram, em sua pesquisa, que o uso de tecnologia no ensino de anatomia melhora o desempenho acadêmico dos estudantes. Em seu estudo, 96% dos participantes concordaram plenamente que plataformas de ensino visual tridimensionais são úteis para o ambiente acadêmico, enquanto apenas 4% consideraram a tecnologia irrelevante para seus estudos.

Ao examinar o domínio 3, que abrange questões relacionadas à percepção da volumetria de sólidos orgânicos, incluindo tato e a compreensão das dimensões, espessura e formato dos objetos, é crucial observar as comparações entre T1 e T2 antes e depois das aulas de revisão. Inicialmente, T1 demonstrou uma maior precisão, com 61,7% de assertividade, em contraste com 29,2% em T2. No questionário final, os resultados foram mais equilibrados, com uma redução significativa das diferenças entre os grupos, sem diferenças estatísticas entre eles. Nas comparações pareadas, as análises mostraram que T1 não teve mudanças notáveis em suas assertividades entre os questionários de entrada e saída. Em contraste, T2 apresentou uma melhora estatisticamente significativa após a revisão, com um avanço de 97%, enquanto T1 teve um aumento de apenas 4%. Este domínio reflete a importância do toque e da manipulação física, reforçada pelo uso de modelos impressos em 3D. Essa análise é respaldada pelo estudo de Gadioli *et al.* (2018), que comparou o ensino tradicional com métodos que incorporam



tecnologia de impressão 3D em um grupo de 20 estudantes de enfermagem e 10 profissionais formados. Os resultados mostraram que 95% dos participantes acreditavam que a tecnologia de impressão facilitava a aprendizagem de anatomia, 85% não tiveram dificuldades em associar a tecnologia ao conteúdo e 95% acharam o método motivador. A eficácia da prototipagem é também confirmada por Garcia *et al.* (2017), que destaca seu valor na engenharia biológica e em oficinas de saúde. Cho *et al.* (2017) reforçam a importância do rápido avanço nas técnicas de prototipagem e do uso de impressões 3D orgânicas para a compreensão e análise da anatomia, especialmente quando integradas com imagens médicas e conhecimentos técnicos.

Ao contrário dos primeiros domínios, que focaram nas questões técnicas da anatomia, as quatro questões do domínio 6 foram direcionadas a avaliar os fatores motivacionais e educativos. O objetivo foi observar claramente como cada intervenção de melhoria influenciou a experiência dos alunos e contribuiu para sua formação, considerando as novas ferramentas e recursos informativos disponíveis em seu processo de aprendizagem.

Ao comparar T1 e T2 nas fases de entrada e saída, foi feito um questionamento sobre a percepção da disciplina de anatomia em ambos os momentos. Antes das aulas de revisão, não foram observadas diferenças significativas entre as turmas. No entanto, após as aulas de revisão, T2 demonstrou uma aceitação muito maior da disciplina em comparação com T1. A análise das respostas pareadas revelou um aumento notável na satisfação dos alunos de T2 com a metodologia 3D, enquanto T1 apresentou apenas uma leve melhora. Esses resultados são consistentes com os achados de Hecht-Lopez *et al.* (2018), que destacam as vantagens da realidade aumentada na educação, como o aumento da motivação dos alunos, a visualização de elementos inacessíveis e a promoção de um aprendizado ativo. A utilização de tecnologias educacionais permite uma imersão mais profunda e a atualização contínua do conhecimento. Silva *et al.* (2017) também corroboram que tecnologias inovadoras facilitam a interação entre professores e alunos e promovem um aprendizado mais engajado. Além disso, Sena *et al.* (2015) apontam que a introdução de ferramentas tecnológicas 3D na sala de aula representa uma mudança significativa nos métodos de ensino, oferecendo benefícios reais tanto no aspecto motivacional quanto técnico para os alunos.

Com base nas considerações motivacionais e educacionais observadas nas comparações entre T1 e T2, tanto pareadas quanto não pareadas, foi importante analisar o nível de aceitação de T2 em relação ao uso das ferramentas 3D. Foi notado um alto grau de aceitação das peças anatômicas impressas em 3D, destacando a eficácia educacional e o impacto motivacional dessas



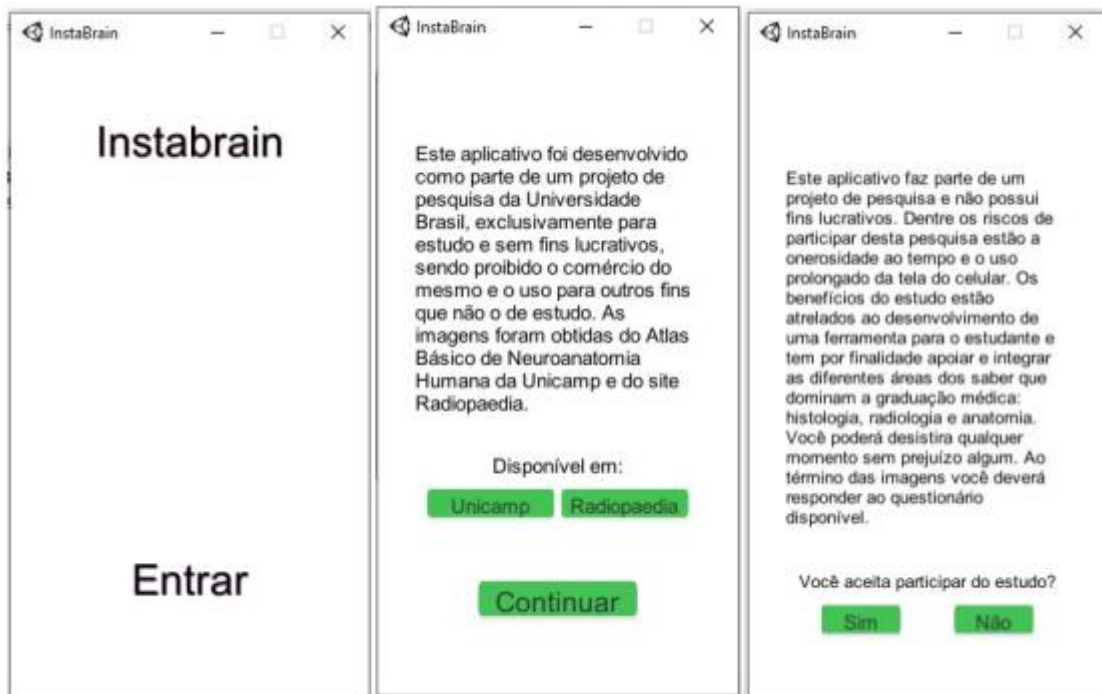
ferramentas. Neves et al. (2019) sugerem que a implementação de órgãos anatômicos 3D na disciplina de anatomia promove benefícios tanto tangíveis quanto intangíveis, com resultados positivos para a aprendizagem e motivação dos alunos. O estudo revelou uma adesão imediata dos alunos e uma mudança significativa na percepção e habilidade ao trabalhar com as peças 3D. Fetah et al. (2019) reforçam a importância do detalhamento das peças e o avanço contínuo na tecnologia de impressão 3D, destacando a necessidade de melhorias na resolução espacial e volumétrica das *bioprinters*.

A análise do uso de telas e imagens 3D revela uma alta aceitação e eficácia educacional dessa tecnologia. Lisboa et al. (2005) destacam que o aumento do uso de recursos digitais e ferramentas de aprendizado eletrônico melhora a integração entre conhecimento teórico e sua aplicação prática. Isso se dá através da estereoscopia, que permite a visualização da profundidade e estrutura espacial dos objetos. As imagens 3D, portanto, surgem como uma alternativa didática de baixo custo e grande utilidade para as aulas. Esse ponto de vista é corroborado por Schlemmer (2014), que observa que as imagens 3D ajudam a tornar mais compreensíveis conceitos abstratos e complexos que normalmente são apresentados em livros e apostilas. Além disso, Petrov et al. (2019) relatam que o uso de imagens 3D, incluindo a criação e análise de arquivos 3D, resulta em melhorias significativas na educação, facilitando a compreensão e visualização de conteúdos.

Já em relação ao aplicativo criado, este foi registrado no INPI – Instituto Nacional de Pesquisa e Inovação. As imagens de anatomia e de citologia foram obtidas do banco de imagens gratuitos que estão disponíveis na rede de internet da Unicamp (<https://www2.ib.unicamp.br/atlas/neuroanatnotas.html>). Já as imagens de radiologia foram obtidas no site Radiopaedia(<https://radiopaedia.org/>) e adicionadas no *storyboard* do aplicativo. Vale ressaltar que o aplicativo foi desenvolvido para fins exclusivamente de estudo acadêmico e não apresenta qualquer finalidade lucrativa.



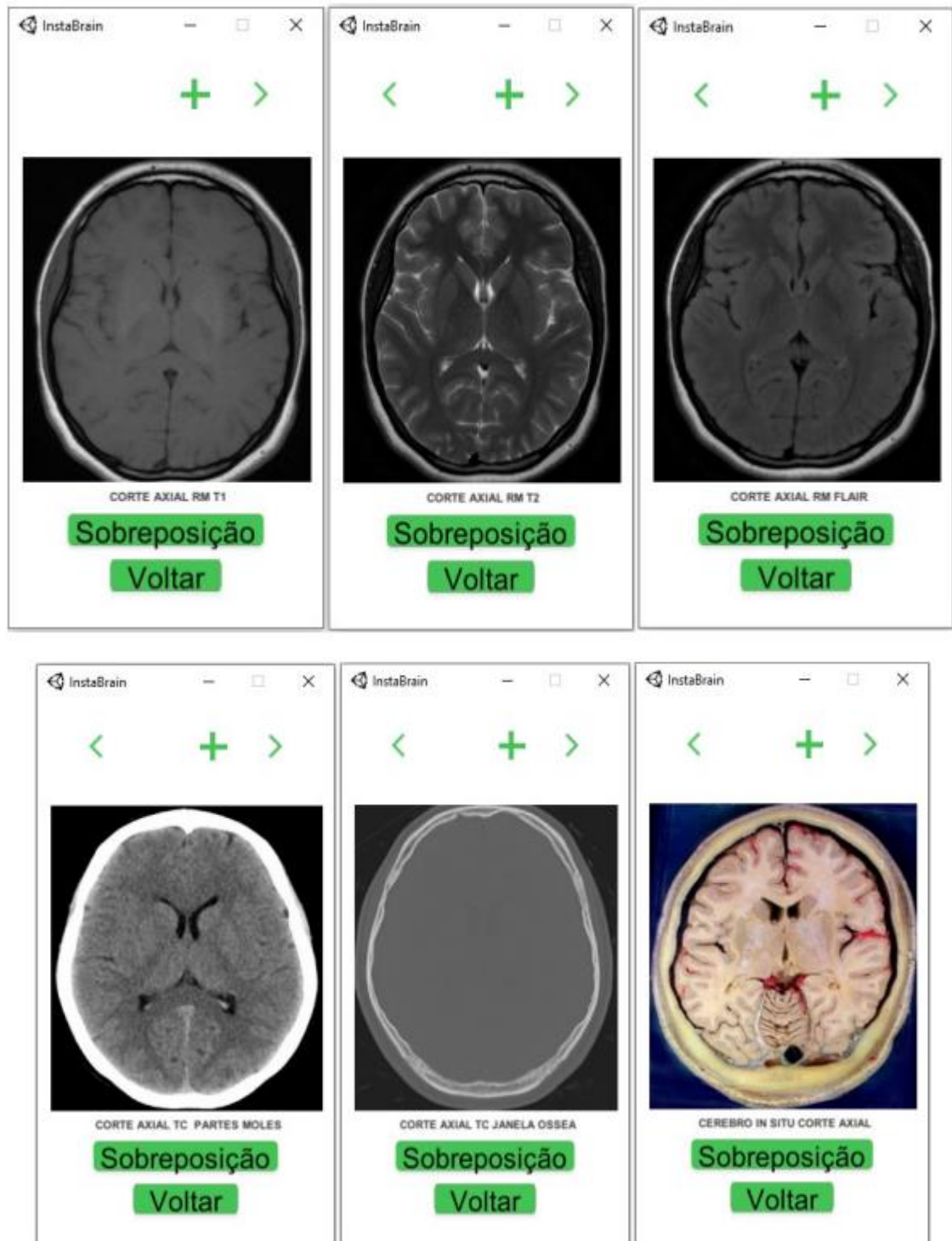
Figura 6. Tela de entrada do aplicativo e interface de direcionamento para o formulário que avaliação do GoogleForms®.

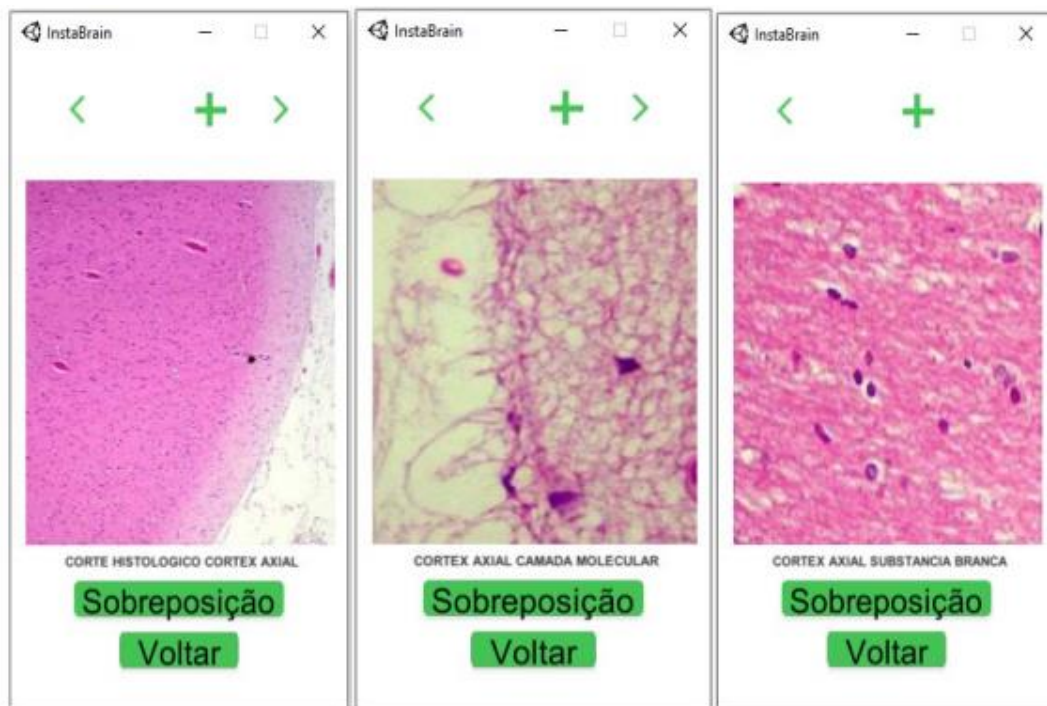


Fonte: Própria autoria



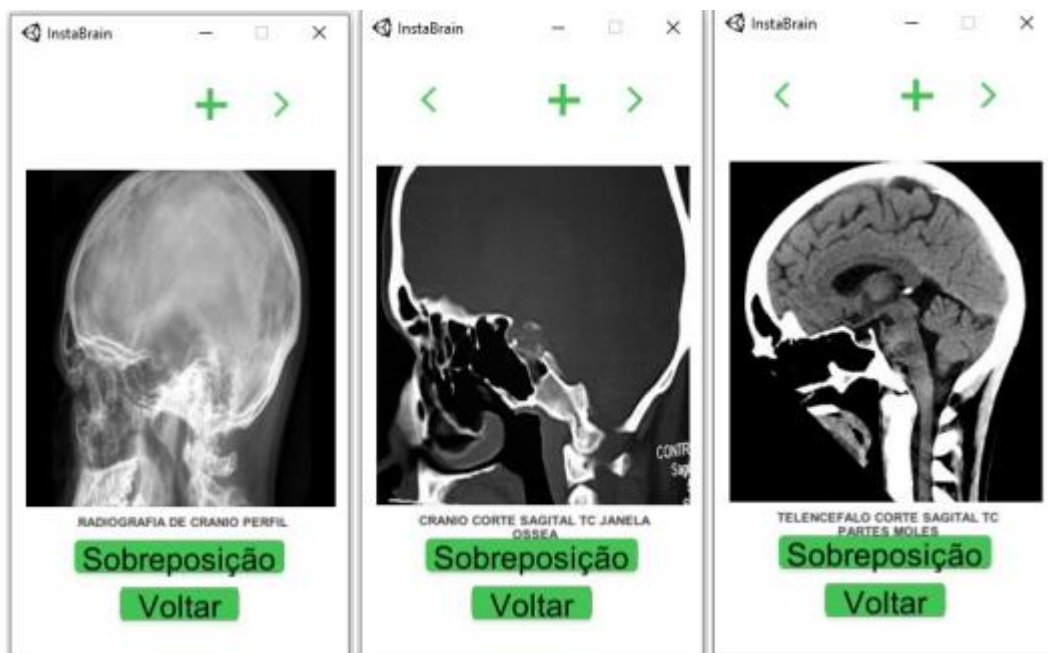
Figura 7. Tela do aplicativo com representação de imagens de radiologia e anatomia em corte axial.

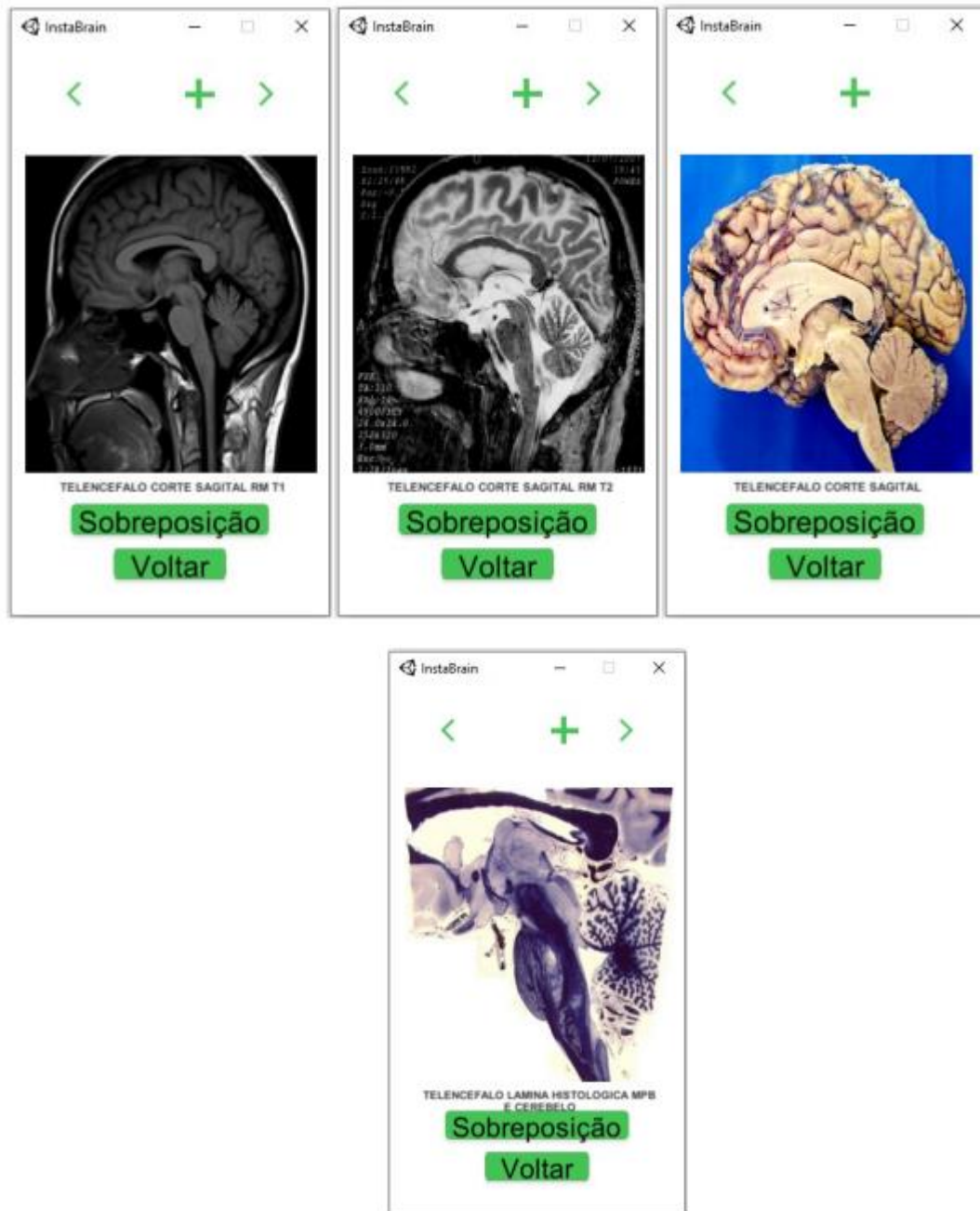




Fonte: Própria autoria

Figura 8. Tela do aplicativo com representação de imagens de radiologia e anatomia em corte sagital.





Fonte: Própria autoria

Em relação ao questionário aplicado aos estudantes, quando questionados sobre a facilidade de utilização e manejo do aplicativo, 65% dos participantes respondeu que não houveram dificuldades em operar o produto. O fato corrobora com a habilidade que os estudantes desenvolvem ao longo da sua formação em interagir com ferramentas de tecnologia da informação integradas ao método de estudos, associado ao uso de dispositivos eletrônicos como computador, notebook, tablet e smartphone. Já em relação ao uso de filtros de



sobreposição de imagens, mais da metade dos participantes concordou fortemente com a utilidade da proposta apresentada, que versava sobre a integração entre os diferentes aspectos do corpo humano, com ênfase em radiologia e anatomia.

Por outro lado, a usabilidade dos filtros apresentados recebeu diversas sugestões de melhoria por parte do grupo de estudantes.

Grande parte dos discentes aponta que é possível, com o uso do aplicativo, assimilar a integração do conteúdo estudado através do uso das imagens. Contudo, a sobreposição de imagens com a finalidade de integração é um fato a ser melhorado. Grande parte dos alunos concorda fortemente que o aplicativo fortaleceu a compreensão dos diferentes tipos de imagens. Em contrapartida, os estudantes reportaram dificuldade em diferenciar imagens de RM e seus diferentes sinais, mesmo com o auxílio do aplicativo.

Já no grupo de docentes, ao serem questionados acerca da adequabilidade do aplicativo e sua utilização para fins educacionais, na visão do docente, o app se apresenta como ferramenta utilitária quanto à finalidade de ensino, servindo de suporte ao aluno de forma esclarecedora e funcionando como ponto de apoio no trajeto de aprendizagem. A informação encontrada corrobora com o apontado por Ferreira *et al.*, 2022, que aponta que as mudanças curriculares nos cursos médicos foram transformadas pela forma com a qual a sociedade se relacionava. Assim, a atualização dos novos formatos de relações humanas implicou também em uma transformação na forma de comunicação do ambiente acadêmico. O autor aponta que as novas tecnologias foram gradativamente sendo incorporadas no processo de ensino-aprendizagem tanto para o discente quanto para o docente, havendo uma necessidade bilateral de adaptação.

Em contrapartida, em relação aos comandos de interatividade, a maior parte dos docentes apontou ter dificuldade na incorporação das interações, o contraste encontrado no grupo de docentes quanto à adequação do aplicativo relativa à sua estrutura e apresentação, se deve em razão de que os docentes esperassem encontrar mais elementos de texto em complementaridade com as imagens disponibilizadas. Grande parte dos docentes concordou fortemente com sua importância, entretanto existem dúvidas sobre o real impacto na influência do processo de aprendizagem e principalmente quanto à força motivacional e interesse que ele poderia provocar no grupo de alunos. Para Martinez, *et al.*, 2020, a incorporação da tecnologia na medicina possui diversas vertentes, incluindo no segmento do ensino-aprendizagem. O autor evidencia que o incremento de novas tecnologias é um fator positivo para o avanço dos métodos educacionais e



que deve ser implementada em todas as áreas do conhecimento humano, sempre vislumbrando o aperfeiçoamento das informações prestadas e considerando os desafios a serem superados.

4 CONCLUSÃO

O estudo revelou que a adoção de tecnologias educacionais na área da saúde traz benefícios tanto para alunos quanto para professores no processo de ensino-aprendizagem. Ferramentas como impressões 3D e imagens de órgãos tridimensionais mostraram melhorias consideráveis na compreensão dos conteúdos, especialmente nas áreas de “Localização Espacial/Anatomia” e “Volumetria/Planaltimetria”. A utilização de visualizações 3D provou ser eficaz no ensino de anatomia, permitindo que os estudantes visualizem os órgãos anatômicos a partir de diferentes perspectivas. No que diz respeito ao uso de um aplicativo integrado para anatomia, histologia e radiologia, essa tecnologia é considerada inovadora, pois rompe com o modelo tradicional de ensino separado dessas disciplinas na maioria das universidades. No entanto, a ferramenta demonstrou apoiar significativamente o processo de aprendizagem dos alunos, oferecendo suporte adicional através do software. Assim, os resultados obtidos indicam um impacto positivo na melhoria contínua da ciência e da educação na área da saúde.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não existe conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Brasil pela oportunidade de pesquisa concedida ao longo dos anos, ao professor Dr. Daniel Magalhães e ao professor Dr. Alessandro Hakme pelo convite para escrever este capítulo.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAMPAOSKI, E. B.; MENDES, A. A. P.; SILVA, W. Percepção docente acerca das tecnologias digitais no cotidiano escolar. In: XII Congresso Nacional de Educação. **Anais [...]**. Fortaleza: XII EDUCERE, 2018. p. 21461-21470. Disponível: <https://revistas.uninter.com/intersaberes/index.php/revista/article/view/1267>. Acesso em: jul., 2024.

CHO, D.; LEE, J.; PATI, F.; JUNG, J. W.; JANG, J.; PARK, J. H. Organ printing. **IOP - Concise Physics**, v. 1, p. 01-05, 2017. Disponível: <https://iopscience.iop.org/book/978-1-6817-4079-9/chapter/bk978-1-6817-4079-9ch1>. Acesso em: jul., 2024.

LEITE, L. S.; Mídia e a perspectiva da tecnologia educacional no processo pedagógico contemporâneo. In: FREIRE, Wendel (org.). **Tecnologia e educação: as mídias na prática docente**. 2 ed. Rio de Janeiro: WAK, 2011.

LISBOA, M. V.; CARVALHO, J. G.; LAGE-MARQUES, J. L.; MURAMATSU, M.; MORI, M. Utilização de imagens 3D para o ensino em odontologia. **Revista da ABENO**, v. 5, p. 140-143, 2005. Disponível: https://www.researchgate.net/publication/245023961_Utilizacao_de_imagens_3D_para_o_ensino_em_Odontologia. Acesso em: jul., 2024.

FERREIRA, I. G.; COSTA, M. R. Da.; CAZELLA, S. C. Medical Education: the historical framing of the medical curriculum and the challenges of renewal in the 21st century. **ABCS Health Sciences**, v. 47, p. 1-8, 2022. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1391920>>; Acesso em: ago., 2024.

FETAH, K.; TEBON, P.; GOUDIE, M. J.; EICHENBAUM, J.; REN, L.; BARROS, N.; NASIRI, R.; AHADIAN, S.; ASHAMMAKHI, N.; DOKMECI, M. R. The emergence of 3D bioprinting in organ-on-chip systems. **IOP Science - Progress in Biomedical Engineering**, v. 1, p. 01-40, 2019. Disponível: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2516-1091/ab23df>. Acesso em: jul., 2024.



GADIOLI, B; FULQUINI, F. L; KUSUMOTA, L; GIMENES, F. R. E; CARVALHO, E. C. Construction and validation of a virtual learning object for the teaching of peripheral venous vascular semiology. **Virtual Learning Object of Semiology**, v. 22, p. 01-08, 2018. Disponível: <http://www.scielo.br/pdf/ean/v22n4/1414-8145-ean-22-04-e20180043.pdf>. Acesso em: jul., 2024.

GARCIA, J.; YANG, Z.; MONGRAIN, R.; LEASK, R.; LACHAPELLE, K. 3D printing materials and their use in medical education: a review of current technology and trends for the future. **BMJ Stel**, v. 4, p. 27-40, 2017. Disponível: <https://stel.bmj.com/content/bmjstel/early/2017/10/21/bmjstel-2017-000234.full.pdf>. Acesso em: jul., 2024.

GÓES, F. S. N. de; CAMARGO, R. A. A. de; FONSECA, L. M. M; OLIVEIRA, G. F. de; HARA, C. Y. N; FELIPE, H. R; CALDAS, N. B. Avaliação de tecnologia digital educacional - sinais vitais e anatomia - por estudantes da educação profissionalizante em enfermagem. **Rev Min Enferm**, v.19, p.37-43, 2015. Disponível: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-768595>> Acesso em: jul., 2024.

HECHT-LOPEZ, P.; MIRANDA, A. L. Uso de nuevos recursos tecnológicos em La docencia de um curso de anatomia com orientacion clinica para estudantes de medicina. **Internacional Journal of Morphology**, v. 36, p. 821-828, 2018. Disponível: http://www.intjmorphol.com/wp-content/uploads/2018/08/art_07_363.pdf. Acesso em: jul., 2024..

MARTÍNEZ, J. A. .G; ESTRADA, A. F. Disruptive technologies and their application in medicine: a vision to 2030. *Revista Cubana de Salud Pública*, v. 45, n. 4, p. 1-16, 2019. Disponível em: < <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1093855>>; Acesso em: jul., 2024.

MEDEIRO, A. P. A.; ARAÚJO, S. K. O uso de ferramentas tecnológicas na sala de aula. In: XX Encontro Estadual de Geografia. **Anais [...]**. Rio Grande do Norte: XX EGEORN, 2013. p. 01-11. Disponível: <https://pt.scribd.com/document/272209573/O-Uso-de-Ferramentas-Tecnologicas-Na-Sala-de-Aula>. Acesso em: jul., 2024.



NEVES, G. S. H. G.; SANTOS, G. C.; MORAES, A. C. B. K.; JUNIOR, J. M. B. O (org) Anatomia 3D impressa - abordagem educacional da tecnologia médica. **Análise Crítica das Ciências Biológicas e da Natureza**. Ponta Grossa: Atena, 2019. Ebook. Disponível: <https://www.finersistemas.com/atenaeditora/index.php/admin/api/artigoPDF/17054>. Acesso em: jul., 2024.

PETROV, N. I.; KHROMOV, M. N.; SOKOLOV, Y. M. Large-screen multi-view 3D display. **Osa Continuum - Optical Society of American**, Moscow, Rússia, v. 2, p. 2601-2613, 2019. Disponível: <https://www.osapublishing.org/osac/fulltext.cfm?uri=osac-2-9-2601&id=417199>. Acesso em: jul., 2024.

RAMOS, M. R. V. O uso da tecnologia em sala de aula. **Revista Eletrônica LENPES-PIBID de Ciências Sociais**, v. 1, p. 01-15, 2012. Disponível: <http://www.uel.br/revistas/lenpespibid/pages/arquivos/2%20Edicao/MARCIO%20RAMOS%20-%20ORIENT%20PROF%20ANGELA.pdf>. Acesso em: jul., 2024..

RIBEIRO, A. G.; FILHO, H. V. A.; ALVES, L. M. N. A tecnologia como instrumento facilitador da relação ensino-aprendizagem em matemática. In: II Seminário Científico de Sociedade, Ciência e Tecnologia – I Jornada de Iniciação Científica. **Anais [...]**. Minas Gerais: II FACIG, 2017. p. 01-06. Disponível: <http://pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/view/37/0>. Acesso em: jul., 2024..

SENA, A. C.; SILVA, V. B.; MONTENEGRO, A. A. Benefícios da tecnologia interativa 3D como ferramenta para auxiliar o ensino. **Revista Conhecimento e Diversidade**, v. 13, p. 55-67, 2015. Disponível: https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/conhecimento_diversidade/article/view/1397/0. Acesso em: jul., 2024.

SILVA, F. J. C.; OLIVEIRA, I. C. The dichotomy between education and training. **Id onLine-Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 10, p. 66-73, 2017. Disponível: <http://idonline.emnuvens.com.br/id>. Acesso em: jul., 2024.



SCHLEMMER, E. Laboratórios digitais virtuais em 3D - anatomia humana em metaverso - uma proposta em immersivelearning. **Revista e-Curriculum**, v. 12, p. 2119-2157, 2014. Disponível: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=76632904019>. Acesso em: jul., 2024.



INOVAÇÕES EM DISPOSITIVOS E METODOLOGIAS PARA REABILITAÇÃO

Innovations in devices and methodologies for rehabilitation

RESUMO

Os avanços tecnológicos estão transformando a reabilitação por meio de inovações, como realidade estendida (XR), inteligência artificial (IA), dispositivos vestíveis e robótica. Estas tecnologias estão redefinindo a abordagem da reabilitação, proporcionando tratamentos mais eficazes, personalizados e acessíveis, o que resulta em uma recuperação mais rápida e eficaz dos pacientes. No contexto brasileiro, onde a desigualdade no acesso à saúde é um desafio significativo, essas inovações podem superar barreiras geográficas e econômicas, melhorando a qualidade de vida e a inclusão social. **OBJETIVO:** Apresentar as tendências e avanços tecnológicos, além de incentivar uma reflexão crítica sobre a implementação prática dessas inovações, promovendo um impacto positivo e abrangente na vida dos indivíduos e na sociedade. **MÉTODO:** O capítulo trará a evolução desses dispositivos, que vão de soluções assistivas simples a sistemas avançados interagindo com funções cerebrais e musculares, e destaca como essas ferramentas estão auxiliando a reabilitação, ampliando as capacidades dos métodos tradicionais e restaurando a autonomia dos pacientes. **CONCLUSÃO:** Dispositivos avançados, como exoesqueletos e sensores biocompatíveis, têm mostrado eficácia significativa em melhorar a mobilidade e monitorar movimentos com precisão. A introdução de tecnologias está acelerando a recuperação e restaurando a autonomia dos pacientes, desafiando os métodos tradicionais e ampliando as possibilidades terapêuticas. **Palavras-chave:** Realidade Estendida, Tecnologia em Saúde, Reabilitação.

ABSTRACT

Technological advances are transforming rehabilitation through innovations such as extended reality (XR), artificial intelligence (AI), wearable devices, and robotics. These technologies are redefining the approach to rehabilitation, providing more effective, personalized, and accessible treatments, resulting in faster and more effective recovery for patients. In the Brazilian context, where inequality in access to health is a significant challenge, these innovations can overcome geographic and economic barriers, improving quality of life and social inclusion. **OBJECTIVE:** To present technological trends and advances, in addition to encouraging critical reflection on the practical implementation of these innovations, promoting a positive and comprehensive impact on the lives of individuals and society. **METHOD:** The chapter will present the evolution of these devices, which range from simple assistive solutions to advanced systems interacting with brain and muscle functions, and highlight how these tools are aiding rehabilitation, expanding the capabilities of traditional methods and restoring patients' autonomy. **CONCLUSION:** Advanced devices, such as exoskeletons and biocompatible sensors, have shown significant effectiveness in improving mobility and monitoring movements with precision. The introduction of technologies is accelerating recovery and restoring patients' autonomy, challenging traditional methods and expanding therapeutic possibilities. **Keywords:** Extended Reality, Health Technology, Rehabilitation.

T. D. Silva-Magalhães*

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4683-4671
Universidade Brasil e Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

E. D. Dias

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6649-3237
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

I.A.P. de Moraes

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1672-2628
Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, MG, Brasil e Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

J. C. de Macedo

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6877-7287
Universidade Federal de São Paulo e Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

F. R. Corrêa

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4044-957X
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

C. B. M. Monteiro

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2661-775X
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**Autor correspondente*

Talita Dias

f.talitadias@gmail.com



1 INTRODUÇÃO

Em um mundo cada vez mais voltado para a inovação, onde avanços tecnológicos estão remodelando diversas áreas, a reabilitação desponta como uma área que clama por inovações para atender às demandas crescentes da sociedade. O campo da reabilitação não é apenas crucial para a recuperação física de indivíduos após lesões ou doenças, mas também é essencial para a reintegração social e para a manutenção da qualidade de vida. A inovação em dispositivos e metodologias de reabilitação pode transformar profundamente essa área, trazendo novas possibilidades de tratamento que podem impactar diretamente a vida do paciente e das pessoas ao seu redor.

Inovações tecnológicas, como a realidade estendida (XR), inteligência artificial (IA) e dispositivos vestíveis, oferecem novas ferramentas que não apenas tornam a reabilitação mais eficaz, mas também mais acessível e personalizada. Essas inovações têm o potencial de criar intervenções mais envolventes e adaptadas às necessidades individuais, promovendo uma recuperação mais rápida e sustentável. Para o indivíduo, isso significa um retorno mais eficiente às suas atividades diárias, maior independência, e uma qualidade de vida significativamente melhorada. Para as pessoas próximas, como familiares e amigos, essas inovações trazem alívio e esperança, ao verem seu ente querido progredir e recuperar funções que antes poderiam estar comprometidas.

No contexto da sociedade brasileira, esses avanços são ainda mais significativos. O Brasil enfrenta desafios únicos no acesso à saúde, especialmente em áreas mais remotas e em comunidades menos favorecidas. A desigualdade no acesso aos serviços de reabilitação agrava a exclusão social e a perda de produtividade, com impacto não só para o indivíduo, mas também para a economia do país. Inovações na reabilitação podem ajudar a superar essas barreiras, permitindo que tratamentos avancem para além das limitações geográficas e econômicas.

No Sistema Único de Saúde (SUS), que busca universalizar o acesso à saúde, a introdução dessas inovações pode representar um salto qualitativo no atendimento à população. Ao facilitar o acesso a tratamentos de reabilitação mais modernos e eficientes, a sociedade como um todo se beneficia, pois um indivíduo reabilitado é um indivíduo que pode voltar ao trabalho, à escola, e às suas atividades diárias, contribuindo ativamente para a comunidade. Ele retorna ao seu papel produtivo na sociedade, seja como trabalhador, estudante, ou cuidador, ao mesmo tempo que retoma sua posição como filho, pai, ou membro de uma família que depende dele.



Portanto, a integração de inovações em reabilitação não é apenas uma necessidade técnica, mas um imperativo social. Ela significa proporcionar ao indivíduo a capacidade de viver com dignidade e plenitude, e, em um nível mais amplo, representa um passo crucial na construção de uma sociedade mais justa e inclusiva, onde todos têm a oportunidade de alcançar seu pleno potencial.

Este capítulo tem como objetivo explorar de maneira aprofundada as inovações mais recentes em dispositivos e metodologias para reabilitação, trazendo à luz as tecnologias emergentes que estão moldando o futuro desse campo. Tecnologias como realidade estendida (XR), inteligência artificial (IA), dispositivos vestíveis e robótica estão transformando a forma como a reabilitação é conduzida, oferecendo novas possibilidades que vão além dos métodos tradicionais. Essas inovações têm o potencial de criar intervenções mais eficazes, personalizadas e acessíveis, impactando diretamente a qualidade de vida dos indivíduos em reabilitação.

Além de fornecer uma análise baseada em evidências científicas sobre os impactos concretos dessas inovações na prática clínica, propomos uma reflexão crítica sobre o contexto em que se encontram essas inovações. Trata-se de estimular o pensamento inovador e a busca por soluções não convencionais, que podem ser essenciais para enfrentar os desafios da reabilitação no mundo moderno.

O intuito é que, ao final do capítulo, o leitor não apenas compreenda as tendências mais recentes e os avanços tecnológicos no campo da reabilitação, mas também se sinta inspirado a pensar em como essas mudanças podem ser implementadas de maneira prática e eficaz. Essa compreensão ampliada e reflexiva permitirá que o leitor visualize um futuro onde a reabilitação se torna cada vez mais moderna, acessível e alinhada às necessidades específicas dos indivíduos e das sociedades, promovendo um impacto positivo em múltiplas esferas da vida cotidiana.

Com essa abordagem, o capítulo busca não só enriquecer o conhecimento do leitor sobre o estado da arte em reabilitação, mas também inspirar uma postura proativa na adoção e adaptação dessas inovações, considerando suas múltiplas aplicações e benefícios em diferentes contextos.

2 A REVOLUÇÃO DAS TECNOLOGIAS E METODOLOGIAS EM REABILITAÇÃO: DO CONVENCIONAL AO FUTURO DISRUPTIVO

Estamos no meio da transformação da Saúde 5.0. Quando falamos nas metodologias convencionais às quais estamos acostumados a trabalhar, ou às que vimos em nossa formação, e lemos palavras como "inovadoras" ou "disruptivas", é importante contextualizarmos o que isso



realmente significa. E como chegamos até aqui? Algo como terapia baseada em dados ou inteligência artificial, não pode mais soar estranho ou ser encarado como simples ferramenta, mas, a cada dia, se torna uma nova forma de enxergar como o mundo da reabilitação está se tornando, assim como a eletricidade nos fez enxergar o mundo de forma diferente.

Para nosso contexto, vale recordar como as grandes revoluções industriais se tornaram marcos da história da humanidade. A Primeira Revolução Industrial (final do século XVIII ao início do século XIX) introduziu a mecanização e a produção em massa, alterando drasticamente o modo como os produtos eram fabricados e como as pessoas trabalhavam, antes disso tudo era produzido manualmente e a partir da mecanização serviços que levavam meses passaram a levar horas para ser produzidos. A Segunda Revolução Industrial (segunda metade do século XIX e início do século XX) trouxe a eletrificação, possibilitando a produção em larga escala e o surgimento de novas indústrias. A Terceira Revolução Industrial, ou Revolução Digital (a partir dos anos 1950), começou a transformar a sociedade de maneira que alguns de nós vivemos em primeira mão. Com a introdução dos computadores e a automatização dos processos, não apenas a produção se tornou mais eficiente, mas também o fluxo de informações se multiplicou exponencialmente. Essa revolução, ao contrário das anteriores, aconteceu em um intervalo de tempo muito menor, sinalizando o início de uma era de mudanças rápidas e constantes.

Com a chegada da Quarta Revolução Industrial, ou Indústria 4.0 (início dos anos 2010), testemunhamos a integração de sistemas ciber-físicos, Internet das Coisas (IoT) e inteligência artificial. Esses avanços marcaram uma nova era, onde os dados gerados em tempo real começaram a ser utilizados para otimizar processos em diversas indústrias, incluindo a saúde. A partir desse ponto, começamos a falar em Saúde 4.0, um conceito que aplicava essas tecnologias emergentes para melhorar a eficiência, a precisão e a personalização dos cuidados de saúde. No entanto, a evolução não parou aí. Agora, estamos entrando na era da Saúde 5.0, onde o foco vai além da automação e da conectividade, colocando a experiência humana no centro do cuidado. A Saúde 5.0 integra tecnologia avançada com um foco renovado no bem-estar humano, utilizando dados e inteligência artificial para não apenas tratar, mas antecipar as necessidades dos pacientes, personalizando os cuidados de uma forma que antes era inimaginável. Essa nova fase redefine o que entendemos por saúde, transformando o paradigma de tratamento e promovendo uma abordagem que valoriza o ser humano em toda a sua complexidade (LI, 2021; CHEN, 2020; MBUNGE, 2021; ZHOU, 2015).



Um dos principais avanços conquistados na área da saúde está nas novas possibilidades de acompanhamento contínuo do indivíduo. Chen *et al.* (2023) exploram essas possibilidades na saúde digital voltada para o envelhecimento populacional, destacando como tecnologias digitais, especialmente os dispositivos vestíveis, podem transformar o cuidado geriátrico. Com o aumento da expectativa de vida e o envelhecimento da população, há uma pressão crescente sobre os sistemas de saúde globalmente. Neste contexto, as tecnologias digitais emergem como uma solução essencial, permitindo monitoramento contínuo e remoto da saúde dos idosos.

Esses dispositivos vestíveis, como sensores para monitorar sinais vitais e atividade física, oferecem a capacidade de capturar dados de saúde em tempo real, algo que os métodos tradicionais de saúde, como visitas clínicas esporádicas, não conseguem fornecer. Tais tecnologias não só permitem um monitoramento constante, mas também possibilitam intervenções rápidas em casos de emergência, como quedas ou alterações críticas nos sinais vitais. Chen (2023) também discute os desafios de implementar essas tecnologias em larga escala, incluindo questões de privacidade, segurança dos dados e a necessidade de adaptar essas tecnologias para torná-las mais acessíveis e utilizáveis por populações idosas, que podem enfrentar limitações físicas ou cognitivas. A previsão de um futuro onde casas inteligentes, equipadas com sensores conectados à internet e sistemas de análise de dados, são capazes de monitorar continuamente a saúde e o bem-estar das pessoas, permitindo que vivam de forma mais saudável, que doenças sejam identificadas precocemente e que possam viver por mais tempo é o objetivo de muitos estudos atuais (LI, 2021; FACCHINETTI, 2023; HADDAS, 2023).

Partindo desse ponto, onde há tecnologia e infraestrutura suficientes para coletar dados continuamente de um indivíduo e poder computacional para processá-los em tempo real (ou quase) para gerar informações úteis, as tecnologias e metodologias de reabilitação também estão passando por um processo de mudança severa, onde métodos tradicionais começam a ser auxiliados por processos não convencionais a fim de se encontrar melhores caminhos para o indivíduo. Nesse contexto, a reabilitação de precisão (FRENCH, 2022), a reabilitação a distância (WANG, 2023), o aumento do uso de sensores e dispositivos (CHEN, 2023), o uso de Realidade Estendida (RE) (TORI, 2020), o uso de robótica (SLOOT, 2022) são algumas tendências decorrentes dessa união. Como extensão das possibilidades que podemos observar atualmente na reabilitação, Asad (2023) descreve o aumento sistemas Ciber-Físicos autônomos e reconfiguráveis, impulsionados por simulações avançadas como Gêmeos Digitais, que são representações virtuais conectadas a ativos reais. Esses gêmeos são usados para supervisionar



processos, prever resultados e interagir com ativos físicos, com o apoio de Realidade Virtual (VR) e Realidade Aumentada (AR). Isto é, podemos simular desfechos intervenções de um protocolo de reabilitação em um gêmeo digital primeiro, preservando o indivíduo antes da intervenção real.

Com a visão geral das perspectivas que o momento histórico nos proporciona, da transição dos modelos tradicionais até a incorporação das tecnologias disponíveis na Saúde 5.0, é importante lembrar que elas não são excludentes e elas não são concorrentes, de modo que tendem a coexistir e mais! Tendem a se fundir em um modelo novo integrado de abordagem onde o humano permanecerá no centro da atenção, promovendo um cuidado cada vez mais personalizado e eficiente. Essas tecnologias, embora ainda enfrentem desafios de implementação, têm o potencial de transformar profundamente o que entendemos por cuidado com o ser humano.

3 DISPOSITIVOS PARA REABILITAÇÃO

A evolução das tecnologias de reabilitação tem transformado significativamente a forma como abordamos a recuperação de pacientes com diferentes condições físicas e neurológicas. Esses dispositivos variam desde soluções assistivas simples até sistemas complexos que interagem diretamente com as funções cerebrais e musculares, proporcionando novas possibilidades de tratamento que eram impensáveis há poucas décadas. A variedade e sofisticação dos dispositivos em desenvolvimento refletem uma tendência crescente em personalizar e otimizar a reabilitação, atendendo às necessidades específicas de cada paciente com precisão e eficiência. Esses dispositivos não apenas ampliam as capacidades dos métodos tradicionais de reabilitação, mas também introduzem abordagens inovadoras que podem acelerar a recuperação, melhorar os resultados clínicos e, em muitos casos, restaurar a autonomia dos pacientes. Com a combinação de tecnologias como a realidade virtual, robótica, sensores avançados, e algoritmos de aprendizado de máquina, estamos testemunhando uma verdadeira revolução na área da reabilitação. Essa diversidade de ferramentas tecnológicas representa uma esperança renovada para pacientes e profissionais de saúde, ao mesmo tempo em que desafia os limites do que pode ser alcançado na recuperação de funções motoras, cognitivas e neurológicas.

A tecnologia de dispositivos assistivos pode ser incorporada em momentos específicos da reabilitação, de acordo com a decisão do terapeuta, novos materiais e sistemas que imitam a ação da musculatura e suavizam o movimento estão em franco desenvolvimento. Como exemplo, Leclair (2018) apresentou o desenvolvimento de um exoesqueleto de tornozelo não motorizado



que utiliza um Músculo Artificial Pneumático para complementar o torque do tornozelo durante a marcha. Os resultados mostraram que o dispositivo foi capaz de armazenar e liberar 115 Nm de torque no momento exato da fase de impulso da marcha, oferecendo um suporte significativo ao tornozelo. Este exoesqueleto demonstrou ser eficaz em melhorar a mobilidade de pessoas com dificuldades, podendo ser usado tanto para reabilitação quanto como dispositivo assistivo permanente, além de ter potencial para reduzir a fadiga muscular em usuários saudáveis durante atividades físicas prolongadas. Demidenko (2020), desenvolveu um sensor flexível e biocompatível, sensível a deformação, feito de silicone e nanotubos de carbono de paredes múltiplas, que pode transferir dados via bluetooth para um computador pessoal e se mostrou eficaz em monitorar movimentos ao ser integrado às articulações da mão humana, evidenciando seu potencial tem tecnologias vestíveis.

Chaparro-Cárdenas (2018) revisou tecnologias existentes para reabilitação da marcha, com foco principalmente em dispositivos robóticos que ajudam os pacientes a recuperar funções perdidas devido a distúrbios neurológicos, acidentes ou lesões. As principais estratégias estão no controle de posição, força, impedância, simulação háptica e controle de sinais de eletromiografia. EMG. Observa-se que a técnica de controle de impedância é a mais frequentemente relatada. Na robótica, a técnica de controle de impedância ajusta a resposta de um dispositivo à força aplicada pelo paciente, permitindo movimentos mais naturais e seguros durante a reabilitação. Também conclui que a complexidade dos dispositivos de reabilitação influencia significativamente os resultados terapêuticos a curto e longo prazo, embora ainda seja necessário avançar no controle de movimento para alcançar trajetórias que imitem mais fielmente os movimentos naturais humanos. Kabir (2022) realizou uma abrangente revisão sobre dispositivos de reabilitação para as mãos, especialmente para pacientes que sofreram acidentes vasculares cerebrais e perderam a função motora. Várias abordagens são adotadas, mas a revisão sugere que um modelo ideal de dispositivo de reabilitação para mãos deve combinar o design de exoesqueleto com estratégias terapêuticas baseadas em desafios e assistência, incluindo sensores de eletromiografia de superfície para controle preciso, além de interfaces de realidade virtual e feedback de força para aumentar o engajamento do paciente. Bowman (2021) realizou estudos que utilizaram dispositivos vestíveis na reabilitação de equilíbrio e marcha em pessoas com doenças neurológicas utilizando biofeedback a partir de uma grande variedade de sensores como de pressão, unidades de medida inercial, eletromiografia e eletroencefalografia, cada um com diferentes configurações e aplicações. Os dispositivos de biofeedback em tempo real, principalmente através de reforço



positivo auditivo ou visual, tem mostrado potencial para melhorar a aprendizagem motora e os resultados de reabilitação, a meta-análise sugere que os dispositivos vestíveis com biofeedback podem oferecer efeitos positivos na reabilitação de pacientes neurológicos, particularmente no equilíbrio dinâmico e na velocidade de marcha. Todavia a integração inadequada dos princípios de aprendizagem motora e a falta de padronização na configuração dos sensores ainda limitam conclusões definitivas sobre sua eficácia e mostra que, embora muito avanço já tenha sido feito, a viabilidade e a usabilidade dos dispositivos também ainda foram pouco exploradas e um grande horizonte de desenvolvimento há em nossa frente.

Interfaces cérebro-máquina (BCI) surgem ferramentas revolucionárias na reabilitação e acessibilidade, permitindo que sinais cerebrais sejam convertidos diretamente em comandos para dispositivos externos. Isso possibilita que pacientes com déficits motores significativos, como após um AVC, possam recuperar funções perdidas ao estimular a neuroplasticidade do cérebro e facilitar a reconexão neural, promovendo uma reabilitação mais eficaz e duradoura. Estudos sérios já mostram resultados animadores na interação com objetos inteligentes como na realização de tarefas simples e até na colaboração direta entre cérebros como o realizado por Jiang (2019), onde três participantes colaboraram para resolver um problema em um jogo semelhante ao Tetris usando uma interface cérebro-a-cérebro. Dois "Enviadores" decidiram, via eletroencefalograma (EEG), se um bloco deveria ser girado, e suas decisões foram transmitidas diretamente via internet e chegaram ao cérebro de um "Receptor" por meio de estimulação magnética transcraniana (TMS). O Receptor, sem ver o jogo, usou essa informação para tomar a decisão final sobre o movimento do bloco. O sistema mostrou uma precisão média de 81,25% na tarefa colaborativa entre os cérebros conectados. Numa outra aplicação prática de BCIs na reabilitação, Mansour (2021) realizou uma meta-análise de 12 ensaios clínicos envolvendo 298 pacientes para avaliar a eficácia de BCI na reabilitação de membros superiores após um acidente vascular cerebral (AVC). Os resultados mostraram que a BCI proporcionou uma melhora significativa na função motora, tanto a curto quanto a longo prazo, em comparação com outras terapias. A análise identificou que BCI baseada na "intenção de movimento" e na "potência de banda" obteve maiores efeitos, especialmente quando combinada com estimulação elétrica funcional como feedback. Esses achados confirmam a eficácia da BCI e destacam as características mais promissoras para futuros projetos de reabilitação pós-AVC.



4 TERAPIAS BASEADAS EM REALIDADE ESTENDIDA: DISCUSSÃO SOBRE COMO ESSAS TECNOLOGIAS ESTÃO SENDO APLICADAS NA PRÁTICA CLÍNICA.

Realidade Estendida (RE) é um termo abrangente que descreve um espectro de tecnologias digitais que fundem o mundo físico com o digital. RE inclui a Realidade Virtual (RV), que imerge completamente o usuário em um ambiente totalmente digital, e a Realidade Aumentada (RA), que sobrepõe elementos digitais ao mundo real, criando experiências parcialmente imersivas (GOLDSMITH, 2024). Essas tecnologias permitem interações avançadas em ambientes virtuais ou combinados, sendo aplicáveis em diversas áreas como educação, treinamento, entretenimento, e saúde. Com a crescente disponibilidade de dispositivos RE de baixo custo, o interesse e a aplicação dessas tecnologias em diversas áreas têm aumentado significativamente. Um conjunto de fatores têm impulsionado a utilização da RV e RA nos últimos anos. Os avanços tecnológicos como aumento de poder computacional, infraestrutura e internet 5G estão tornando essas tecnologias mais acessíveis e eficazes. A "Newzoo's Global Games Market Report 2023", um dos maiores relatórios de jogos do mercado, aponta a crescente popularidade da RV e RA no setor de jogos, o que também reflete uma tendência mais ampla que também impacta o campo da reabilitação. Essas tecnologias, originalmente voltadas para o entretenimento, estão sendo adaptadas para criar terapias inovadoras que proporcionam ambientes de tratamento altamente interativos e personalizados. Ao longo dos anos um crescente corpo de evidências científicas vêm demonstrando os benefícios dessas abordagens na reabilitação em diversos segmentos da população, impulsionada pela necessidade de melhorar os resultados terapêuticos e a experiência do paciente em ambientes clínicos e domiciliares.

A RV é uma tecnologia que cria ambientes simulados digitalmente, permitindo que os usuários interajam e se envolvam em cenários tridimensionais de maneira imersiva e interativa. Esses ambientes variam em seu nível de imersão, desde experiências não imersivas, que utilizam monitores convencionais, até experiências totalmente imersivas, onde se utilizam headsets de RV, luvas sensoriais e rastreadores de movimento para simular sensações visuais, auditivas e táteis. A RA, por sua vez, combina elementos virtuais com o mundo real, sobrepondo informações digitais ao ambiente físico, e tem sido amplamente utilizada em áreas como medicina, reabilitação e indústria para melhorar o treinamento e a execução de tarefas complexas. Os ambientes de Realidade Virtual podem ser classificados em várias categorias com base no nível de imersão e interatividade que oferecem. As principais classificações de realidade virtual incluem (TORI,



2020; BRUNO, 2022; SLATER, 2016; KANSCHIK, 2023) : (a) Realidade Virtual Não-Imersiva, que utiliza dispositivos como computadores de mesa e monitores padrão para criar uma experiência virtual. A interação é limitada a teclado, mouse ou controladores simples, resultando em uma experiência menos imersiva; (b) Realidade Virtual Semi-Imersiva, que envolve a utilização de sistemas de projeção ou telas de grande escala que cercam o usuário. Exemplos incluem simuladores de voo ou treinamentos em ambientes controlados. A interação é mais avançada, mas ainda não totalmente imersiva; (c) Realidade Virtual Totalmente Imersiva, que utiliza headsets de VR (HMDs), luvas com sensores e rastreadores de movimento para criar uma experiência de imersão completa. Os usuários podem interagir com o ambiente virtual de maneira mais natural e envolvente, com uma simulação sensorial mais completa (visão, som, tato); (d) Realidade Aumentada (AR), que embora não seja uma forma pura de Realidade Virtual, a AR combina elementos virtuais com o mundo real. Utiliza dispositivos como smartphones e óculos especiais para sobrepor informações digitais no ambiente físico do usuário; (e) Realidade Mista (MR), que combina elementos de VR e AR, permitindo a interação tanto com objetos virtuais quanto reais. Os dispositivos de MR podem mapear o ambiente real e incorporar elementos virtuais de forma dinâmica; e (f) A realidade aumentada (AR) é uma tecnologia que combina o mundo real com objetos virtuais gerados por computador, proporcionando uma interação em tempo real e registrada em três dimensões. Ao contrário da realidade virtual, que imerge totalmente o usuário em um ambiente digital, a AR expande a realidade, permitindo a coexistência de objetos reais e virtuais no mesmo espaço. Essa tecnologia é amplamente utilizada em áreas como medicina, reabilitação e indústria, com o objetivo de melhorar o treinamento e a execução de tarefas complexas.

Programas mistos que levam a uma chamada de ação e uma simulação de ambiente terapêutico mostram resultados promissores em diversas situações como equilíbrio, postura, propriocepção, controle de caminhada e queda, assim como diversas funções executivas. e com uso de diversas tecnologias, entre elas no Parkinson e no AVC (LEE, 2023; LEE *et. al.*, 2023; HAGO, 2022; ZAL, 2023, BUTASLAC, 2023). Intervenções feitas ao longo do tempo com o uso de exergames e RV imersiva ou não imersiva levam a alterações fisiológicas importantes como alterações dos níveis da Frequência Cardíaca, da Variabilidade da Frequência Cardíaca, da Percepção Subjetiva de Esforço. de pessoas com Lesão Medular em diversos níveis de comprometimento (DIAS, 2021), assim como em diversas condições neurodivergentes como como paralisia cerebral, transtorno do espectro autista e síndrome de down (). Jogos de RV podem



aumentar significativamente também o gasto calórico (STEWART, 2022) e vemos resultados positivos sobre o aprendizado de tarefas, impacto positivo na precisão, acurácia e na transferência do aprendizado do mundo virtual para o mundo real. (DE MORAES, 2020; DA SILVA, 2020). Cada vez mais áreas da saúde vêm sendo com RV, podemos citar áreas promissoras como o tratamento de queimados (ALI, 2021), estudos que vem explorando a viabilidade de cuidados paliativos personalizados com VR com resultados tímidos, mas ligeiramente positivos (NWOSEU, 2024; PERNA, 2021).

Alrashidi (2023), no entanto, ao revisar a eficácia da RV comparada à fisioterapia convencional na função dos membros superiores de crianças com paralisia cerebral adverte que parte dos achados ainda são contraditórios quando fisioterapeutas optam por protocolos com jogos comerciais de RV não imersiva pela falta de adaptabilidade às para as demandas terapêuticas.

Sobre técnicas com RA, Butaslac (2023) investigou as principais estratégias de treinamento encontradas nos artigos mais relevantes para otimizar a recuperação dos pacientes e verificou que métodos como a simulação, treinamento baseado em jogos e instruções programadas são amplamente empregados para melhorar habilidades motoras e cognitivas. A simulação permite que os pacientes pratiquem movimentos em um ambiente controlado e seguro, enquanto o treinamento baseado em jogos gamifica tarefas repetitivas, aumentando a motivação e o engajamento. As instruções programadas fornecem orientações personalizadas em tempo real, facilitando a execução correta dos exercícios. A eficácia desses métodos é avaliada por meio de diversas abordagens, como avaliações de conteúdo e preditivas, que garantem que as habilidades desenvolvidas durante o treinamento sejam transferidas para o mundo real, contribuindo para uma reabilitação mais eficaz. A realidade aumentada, nesse contexto, oferece uma plataforma poderosa para fornecer feedback imediato e personalizado, simular tarefas do cotidiano e transformar o processo de reabilitação em uma experiência mais interativa e motivadora para os pacientes. Essas tecnologias estão se tornando cada vez mais integradas na prática clínica, refletindo uma tendência global (Montoya-Rodríguez, 2023; Mesa-Gresa, 2018) de utilizar avanços tecnológicos para melhorar os resultados terapêuticos e a qualidade de vida dos pacientes em reabilitação.

5 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E MACHINE LEARNING NA REABILITAÇÃO: EXPLORAÇÃO DO USO DE IA PARA PERSONALIZAÇÃO E OTIMIZAÇÃO DE PROGRAMAS DE REABILITAÇÃO.



Nos próximos anos, a reabilitação será profundamente transformada pela inteligência artificial (IA) e pelo machine learning (ML), trazendo avanços significativos na personalização e otimização dos programas terapêuticos. Uma das principais áreas de impacto será o diagnóstico, que se beneficiará enormemente dessas tecnologias. A IA permitirá diagnósticos mais precoces, essenciais para o tratamento de lesões, pois quanto mais cedo uma condição é identificada, melhores são as chances de uma reabilitação eficaz. Diagnósticos precoces estão frequentemente associados a prognósticos mais favoráveis, permitindo intervenções rápidas e direcionadas, resultando em uma recuperação mais rápida e completa.

Além disso, a IA contribuirá para diagnósticos mais precisos, reduzindo a margem de erro e permitindo que os profissionais de saúde configurem programas de reabilitação de forma mais precisa. A precisão diagnóstica é crucial para o sucesso da intervenção, garantindo que os tratamentos sejam ajustados exatamente às necessidades do paciente, maximizando os resultados e minimizando o risco de complicações. Com o uso de IA, será possível identificar padrões sutis e nuances que poderiam passar despercebidos em análises tradicionais, melhorando significativamente o planejamento e a execução dos programas de reabilitação.

Outro avanço promissor proporcionado pela IA é a interpretação de dados contínuos e não estruturados provenientes de biomarcadores digitais capturados por sensores cada vez mais sofisticados e acessíveis. Esses sensores, ao monitorar o movimento e outros indicadores fisiológicos, geram grandes volumes de dados que, até então, eram difíceis de analisar. A IA permite a análise dessas informações de forma dinâmica e em tempo real, oferecendo novos insights sobre o comportamento motor humano. Essa capacidade de processar e interpretar dados complexos pode revolucionar a forma como entendemos e tratamos as condições que afetam a mobilidade e a função motora.

Uma das aplicações mais revolucionárias da IA na reabilitação será a capacidade de redefinir as abordagens tradicionais de avaliação do movimento humano. Em vez de depender exclusivamente de testes convencionais e protocolos rígidos, a IA permitirá a análise de padrões de movimento naturais e não estruturados. Isso significa que os profissionais poderão avaliar o comportamento motor em contextos mais próximos da vida real, como atividades diárias, em vez de apenas em condições de laboratório. Essa mudança para uma análise baseada em dados não



estruturados abre novas possibilidades para entender melhor as características individuais do movimento e identificar preditores de doenças de forma mais eficaz. A IA e o ML prometem trazer uma nova onda de insights sobre o comportamento motor, permitindo uma personalização sem precedentes nos programas de reabilitação. Ao analisar grandes volumes de dados e identificar padrões complexos, essas tecnologias possibilitarão a criação de programas de reabilitação verdadeiramente adaptados às necessidades de cada paciente, levando em conta sua condição específica, estilo de vida e objetivos de tratamento. Esse nível de personalização pode não apenas melhorar os resultados clínicos, mas também aumentar a adesão do paciente ao tratamento, tornando a reabilitação mais eficaz e eficiente. A integração de IA e ML na reabilitação representa, assim, uma mudança paradigmática, oferecendo novas ferramentas para profissionais de saúde e novos caminhos para a recuperação dos pacientes.

A Inteligência Artificial (IA) refere-se ao desenvolvimento de sistemas que simulam a capacidade humana de aprender e tomar decisões. Dentro desse campo, o Machine Learning (ML) destaca-se como uma técnica que permite aos sistemas aprenderem a partir de dados, melhorando suas capacidades ao longo do tempo, sem a necessidade de programação explícita para cada tarefa específica. Em termos práticos, isso significa que esses sistemas podem analisar grandes volumes de dados complexos e identificar padrões difíceis de serem detectados por métodos convencionais. Na reabilitação, os modelos de ML são cada vez mais utilizados para personalizar e otimizar programas terapêuticos. Um dos modelos mais comuns é a Rede Neural Artificial (ANN), que imita a estrutura do cérebro humano para reconhecer padrões e fazer previsões baseadas em dados de movimento e postura. Por exemplo, Bahaddad (2022) analisou a forma como indivíduos com Parkinson falam e escrevem para detectar, de forma precoce, mudanças sutis de padrões, que o ser humano dificilmente conseguiria perceber, ajudando a identificar a doença em seus estágios iniciais.

6 CONCLUSÃO

A evolução rumo a era da Saúde 5.0 representa uma revolução significativa na forma como compreendemos e praticamos o cuidado com a saúde. Ao integrar tecnologias avançadas, como inteligência artificial e dispositivos vestíveis, com um enfoque no bem-estar humano, estamos entrando em um momento em que o tratamento vai além da simples automação e conectividade, valorizando o ser humano em toda a sua complexidade.



As novas metodologias e tecnologias em reabilitação, como sensores, robótica e Realidade Estendida, estão transformando os métodos tradicionais, oferecendo intervenções mais precisas e adaptadas às necessidades individuais. O uso de Gêmeos Digitais e simulações avançadas exemplifica como a inovação pode otimizar processos e prever resultados, minimizando riscos e melhorando a eficiência do cuidado. Ou seja, o foco não está apenas na reabilitação, mas na promoção em antecipar as necessidades do indivíduo.

Essas inovações não substituem os métodos convencionais, mas sim os complementam, criando um modelo integrado que coloca o ser humano no centro das atenções. A coexistência e fusão de abordagens tradicionais com novas tecnologias têm o potencial de transformar a prática da saúde, promovendo um cuidado mais personalizado, eficiente e humano.

A evolução das tecnologias de reabilitação tem promovido avanços notáveis na forma como abordamos e tratamos condições físicas e neurológicas, proporcionando novas possibilidades que eram impensáveis há apenas algumas décadas. A diversidade e sofisticação dos dispositivos em desenvolvimento, que variam de exoesqueletos e sensores avançados a interfaces cérebro-máquina e tecnologias de realidade estendida, têm ampliado as capacidades dos métodos tradicionais e introduzido abordagens inovadoras que podem acelerar a recuperação, melhorar os resultados clínicos e restaurar a autonomia dos pacientes.

Dispositivos como exoesqueletos e sensores biocompatíveis demonstram um potencial significativo ao proporcionar suporte físico e monitoramento detalhado das funções corporais, enquanto a robótica tem mostrado avanços em ajudar pacientes a recuperar movimentos mais naturais e seguros. Tecnologias vestíveis com biofeedback e interfaces cérebro-máquina (BCIs) também têm contribuído para uma reabilitação mais eficaz e personalizada, estimulando a neuroplasticidade e facilitando a reconexão neural.

Já a Realidade Estendida (RE), que inclui Realidade Virtual (RV) e Realidade Aumentada (RA), tem transformado a prática clínica ao criar ambientes de tratamento altamente interativos e personalizados. As aplicações de RE em reabilitação têm mostrado resultados promissores em áreas como equilíbrio, controle de marcha e aprendizado de tarefas, oferecendo uma experiência terapêutica mais motivadora.



A integração da Inteligência Artificial (IA) e do Machine Learning (ML) está prestes a revolucionar a reabilitação, oferecendo avanços significativos na personalização e eficiência dos programas terapêuticos. Esses avanços terão um impacto profundo em várias áreas, começando pelo diagnóstico. A capacidade da IA de identificar condições precocemente permitirá intervenções mais rápidas e direcionadas, melhorando as chances de uma recuperação completa e eficaz.

A convergência dessas tecnologias emergentes na reabilitação está trazendo um novo paradigma no cuidado com a saúde, que promete transformar a prática clínica. Embora existam desafios a serem superados, a combinação de abordagens tradicionais com essas inovações oferece uma esperança renovada para a recuperação e a qualidade de vida dos pacientes. À medida que continuamos a explorar e aprimorar essas tecnologias, a tendência é que elas se tornem cada vez mais integradas na prática clínica, promovendo benefícios significativos para a reabilitação e o cuidado individualizado.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Brasil pelo apoio no desenvolvimento de capítulo de livro, aos colegas e coautores, cujas contribuições e discussões enriqueceram significativamente o conteúdo deste capítulo.

REFERÊNCIAS

ALI RR, SELIM AO, ABDEL GHAFAR MA, ABDELRAOUF OR, ALI OI. **Virtual reality as a pain distractor during physical rehabilitation in pediatric burns.** *Burns*. 2022 Mar;48(2):303-308. doi: 10.1016/j.burns.2021.04.031. Epub 2021 May 5. PMID: 34154898.

ALRASHIDI M, WADEY CA, TOMLINSON RJ, BUCKINGHAM G, WILLIAMS CA. **The efficacy of virtual reality interventions compared with conventional physiotherapy in improving the upper limb motor function of children with cerebral palsy: a systematic**



review of randomised controlled trials. *Disabil Rehabil.* 2023 Jun;45(11):1773-1783. doi: 10.1080/09638288.2022.2071484. Epub 2022 May 16. PMID: 35575755.

ARAÚJO HAGO, SOUZA RJ, DA SILVA TCO, NASCIMENTO TS, TERRA MB, SMAILI SM. **Immediate Effect of Augmented Reality, Virtual Reality, and Neurofunctional Physiotherapy on Postural Control and Executive Function of Individuals with Parkinson's Disease.** *Games Health J.* 2023 Jun;12(3):211-219. doi: 10.1089/g4h.2021.0222. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35972381.

BAHADDAD AA, RAGAB M, ASHARY EB, KHALIL EM. **Metaheuristics with Deep Learning-Enabled Parkinson's Disease Diagnosis and Classification Model.** *J Healthc Eng.* 2022 Jan 10;2022:9276579. doi: 10.1155/2022/9276579. PMID: 35047159; PMCID: PMC8763558.

BIRKENBIHL C, AHMAD A, MASSAT NJ, RASCHKA T, AVBERSEK A, DOWNEY P, ARMSTRONG M, FRÖHLICH H. **Artificial intelligence-based clustering and characterization of Parkinson's disease trajectories.** *Sci Rep.* 2023 Feb 18;13(1):2897. doi: 10.1038/s41598-023-30038-8. PMID: 36801900; PMCID: PMC9938890.

BOWMAN T, GERVASONI E, ARIENTI C, LAZZARINI SG, NEGRINI S, CREA S, CATTANEO D, CARROZZA MC. **Wearable Devices for Biofeedback Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis to Design Application Rules and Estimate the Effectiveness on Balance and Gait Outcomes in Neurological Diseases.** *Sensors (Basel).* 2021 May 15;21(10):3444. doi: 10.3390/s21103444. PMID: 34063355; PMCID: PMC8156914.

BRUNO RR, WOLFF G, WERNLY B, MASYUK M, PIAYDA K, LEAVER S, ERKENS R, OEHLER D, AFZAL S, HEIDARI H, KELM M. **Virtual and augmented reality in critical care medicine: the patient's, clinician's, and researcher's perspective.** *Critical Care.* 2022 Oct 25;26(1):326.

BUTASLAC IIM, FUJIMOTO Y, SAWABE T, KANBARA M, KATO H. **Systematic Review of Augmented Reality Training Systems.** *IEEE Trans Vis Comput Graph.* 2023 Dec;29(12):5062-5082. doi: 10.1109/TVCG.2022.3201120. Epub 2023 Nov 10. PMID: 36001512.

CHAPARRO-CÁRDENAS SL, LOZANO-GUZMÁN AA, RAMIREZ-BAUTISTA JA, HERNÁNDEZ-ZAVALA A. **A review in gait rehabilitation devices and applied control techniques.** *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology.* 2018 Nov 17;13(8):819-34.

CHEN C, DING S, WANG J. **Digital health for aging populations.** *Nature medicine.* 2023 Jul;29(7):1623-30.



CHEN SC, HU R, MCADAM R. **Smart, remote, and targeted health care facilitation through connected health: Qualitative study.** Journal of medical Internet research. 2020 Apr 28;22(4):e14201.

DA SILVA TD, RIBEIRO-PAPA DC, COE S, MALHEIROS SRP, MASSETTI T, MEIRA JUNIOR CM, NICOLAI RÉ AH, COLLETT J, MONTEIRO CBM, DAWES H. **Evaluation of speed-accuracy trade-off in a computer task to identify motor difficulties in individuals with Duchenne Muscular Dystrophy - A cross-sectional study.** Res Dev Disabil. 2020 Jan;96:103541. doi: 10.1016/j.ridd.2019.103541. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31830680.

DEMIDENKO NA, KUKSIN AV, MOLODYKH VV, PYANKOV ES, ICHKITIDZE LP, ZABOROVA VA, TSYMBAL AA, TKACHENKO SA, SHAFAEI H, DIACHKOVA E, GERASIMENKO AY. **Flexible Strain-Sensitive Silicone-CNT Sensor for Human Motion Detection.** Bioengineering (Basel). 2022 Jan 13;9(1):36. doi: 10.3390/bioengineering9010036. PMID: 35049745; PMCID: PMC8772866.

DIAS ED, DE MENEZES LDC, DA SILVA TD, DA SILVA NM, VIDAL PR, BRONDANE BR, PADULA N, GASPAR RC, SANTOS S, AURICCHIO JR, DE MELLO MONTEIRO CB, DOMINGO A, DE OLIVEIRA CQ, DE MACEDO JC, ROMANHOLO BMS, BARNABÉ V. **Comparison of cardiac autonomic modulation of athletes and non-athletes individuals with spinal cord injury at rest and during a non-immersive virtual reality task.** Spinal Cord. 2021 Dec;59(12):1294-1300.

FACCHINETTI G, PETRUCCI G, ALBANESI B, DE MARINIS MG, PIREDDA M. **Can Smart Home Technologies Help Older Adults Manage Their Chronic Condition? A Systematic Literature Review.** Int J Environ Res Public Health. 2023 Jan 10;20(2):1205. doi: 10.3390/ijerph20021205. PMID: 36673957; PMCID: PMC9859495.

FRENCH MA, ROEMMICH RT, DALEY K, BEIER M, PENTTINEN S, RAGHAVAN P, SEARSON P, WEGENER S, CELNIK P. **Precision Rehabilitation: Optimizing Function, Adding Value to Health Care.** Arch Phys Med Rehabil. 2022 Jun;103(6):1233-1239. doi: 10.1016/j.apmr.2022.01.154. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35181267.

GOLDSMITH E, ANTHONY M, LANDSTEINER A, ULLMAN K, KALINOWSKI C, ZERZAN N, EWART D, RICH T, MILLER W, CALVERT C, THOMAS D, WILT T, DUAN-PORTER W. **Extended Reality Interventions for Chronic Pain: A Systematic Review.** Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2024 Mar. PMID: 39133796.

HADDAS R, LAWLOR M, MOGHADAM E, FIELDS A, WOOD A. **Spine patient care with wearable medical technology: state-of-the-art, opportunities, and challenges: a systematic review.** Spine J. 2023 Jul;23(7):929-944. doi: 10.1016/j.spinee.2023.02.020. Epub 2023 Mar 7.



PMID: 36893918.

JIANG L, STOCCO A, LOSEY DM, ABERNETHY JA, PRAT CS, RAO RPN. **BrainNet: A Multi-Person Brain-to-Brain Interface for Direct Collaboration Between Brains.** *Sci Rep.* 2019 Apr 16;9(1):6115. doi: 10.1038/s41598-019-41895-7. PMID: 30992474; PMCID: PMC6467884.

KABIR R, SUNNY MS, AHMED HU, RAHMAN MH. **Hand rehabilitation devices: A comprehensive systematic review.** *Micromachines.* 2022 Jun 29;13(7):1033.

KANSCHIK, D., BRUNO, R.R., WOLFF, G. ET AL. **Virtual and augmented reality in intensive care medicine: a systematic review.** *Ann. Intensive Care* 13, 81 (2023).

LECLAIR J, PARDOEL S, HELAL A, DOUMIT M. **Development of an unpowered ankle exoskeleton for walking assist.** *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2020 Jan;15(1):1-13. doi: 10.1080/17483107.2018.1494218. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132353.

LEE A, HELLMERS N, VO M, WANG F, POPA P, BARKAN S, PATEL D, CAMPBELL C, HENCHCLIFFE C, SARVA H. **Can google glass™ technology improve freezing of gait in parkinsonism? A pilot study.** *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2023 Apr;18(3):327-332. doi: 10.1080/17483107.2020.1849433. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33216658.

LEE JI, PARK J, KOO J, SON M, HWANG JH, LEE JY, CHANG WH. **Effects of the home-based exercise program with an augmented reality system on balance in patients with stroke: a randomized controlled trial.** *Disabil Rehabil.* 2023 May;45(10):1705-1712. doi: 10.1080/09638288.2022.2074154. Epub 2022 May 15. PMID: 35574910.

LI J, CARAYON P. **Health Care 4.0: A vision for smart and connected health care.** *IIESE Transactions on Healthcare Systems Engineering.* 2021 Jul 3;11(3):171-80.

MANSOUR S, ANG KK, NAIR KPS, PHUA KS, ARVANEH M. **Efficacy of Brain-Computer Interface and the Impact of Its Design Characteristics on Poststroke Upper-limb Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** *Clin EEG Neurosci.* 2022 Jan;53(1):79-90. doi: 10.1177/15500594211009065. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33913351; PMCID: PMC8619716.

MBUNGE E, MUCHEMWA B, BATANI J. **Sensors and healthcare 5.0: transformative shift in virtual care through emerging digital health technologies.** *Global Health Journal.* 2021 Dec 1;5(4):169-77.

MESA-GRESA P, GIL-GÓMEZ H, LOZANO-QUILIS JA, GIL-GÓMEZ JA. **Effectiveness of Virtual Reality for Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: An Evidence-**



Based Systematic Review. *Sensors* (Basel). 2018 Aug 1;18(8):2486. doi: 10.3390/s18082486. PMID: 30071588; PMCID: PMC6111797.

MONTOYA-RODRÍGUEZ MM, DE SOUZA FRANCO V, TOMÁS LLERENA C, MOLINA COBOS FJ, PIZZAROSSA S, GARCÍA AC, MARTÍNEZ-VALDERREY V. **Virtual reality and augmented reality as strategies for teaching social skills to individuals with intellectual disability: A systematic review.** *J Intellect Disabil.* 2023 Dec;27(4):1062-1084. doi: 10.1177/17446295221089147. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35420906.

NWOSU AC, MILLS M, ROUGHNEEN S, STANLEY S, CHAPMAN L, MASON SR. **Virtual reality in specialist palliative care: a feasibility study to enable clinical practice adoption.** *BMJ Support Palliat Care.* 2024 Feb 21;14(1):47-51. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002327. PMID: 33597168; PMCID: PMC10894832.

PERNA MSC MSW L, LUND S, WHITE N, MINTON O. **The Potential of Personalized Virtual Reality in Palliative Care: A Feasibility Trial.** *Am J Hosp Palliat Care.* 2021 Dec;38(12):1488-1494. doi: 10.1177/1049909121994299. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33583203; PMCID: PMC8641032.

SLATER M, SANCHEZ-VIVES MV. **Enhancing our lives with immersive virtual reality.** *Frontiers in Robotics and AI.* 2016 Dec 19;3:74.

SLOOT L, BAE J, BAKER L, O'DONNELL K, MENARD N, PORCIUNCULA F, CHOE D, ELLIS T, AWAD L, WALSH C. **O 089 - A soft robotic exosuit assisting the paretic ankle in patients post-stroke: Effect on muscle activation during overground walking.** *Gait Posture.* 2022 Jun;95:217-218. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.06.124. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29983296.

STEWART TH, VILLANEUVA K, HAHN A, ORTIZ-DELATORRE J, WOLF C, NGUYEN R, BOLTER ND, KERN M, BAGLEY JR. **Actual vs. perceived exertion during active virtual reality game exercise.** *Front Rehabil Sci.* 2022 Aug 8;3:887740.

TORI R, DA SILVA HOUNSELL M. **Introdução a realidade virtual e aumentada.** *Sociedade Brasileira de Computação.* 2020 Nov 7.

WANG Q, LEE RL, HUNTER S, CHAN SW. **The effectiveness of internet-based telerehabilitation among patients after total joint arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** *J Telemed Telecare.* 2023 May;29(4):247-260. doi: 10.1177/1357633X20980291. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33459120.

ZAL M, DELDAR K, FROUTAN R, AHMADABADI A, MAZLOM SR. **Rehabilitation of Burn Victims: Improving Quality of Life in Victims With Face and Neck Burn Through an Augmented Reality Coupled Pamphlet.** *J Burn Care Res.* 2023 Mar 2;44(2):311-319. doi:



10.1093/jbcr/irac070. PMID: 35603694.

ZHOU K, LIU T, ZHOU L. **Industry 4.0: Towards future industrial opportunities and challenges**. In 2015 12th International conference on fuzzy systems and knowledge discovery (FSKD) 2015 Aug 15 (pp. 2147-2152). IEEE.



INSTRUMENTAÇÃO AVANÇADA PARA REABILITAÇÃO

Advanced Instrumentation for Rehabilitation

RESUMO

Com o avanço tecnológico equipamentos/dispositivos para reabilitação que seriam inimagináveis a alguns anos atrás, tem se tornado possível, viável, e com resultados excelentes. Este capítulo tem como objetivo apresentar o histórico da reabilitação, assim como, os diferentes e inovadores tipos de instrumentação avançada utilizada em diferentes processos de reabilitação enfatizando os avanços com as novas tecnologias: realidade virtual e inteligência artificial. Este capítulo foi desenvolvido a partir de uma revisão narrativa abrangente da literatura englobando o histórico da reabilitação no mundo e no Brasil, as descobertas mais significativas ao longo do tempo, assim como, as inovações mais recentes sobre instrumentação avançada para reabilitação. O capítulo mostra que a instrumentação avançada, empregada de forma eficiente nos protocolos de reabilitação, oferece benefícios significativos, como: aumento da precisão do diagnóstico, controle remoto do avanço fisioterapêutico através de aplicativos móveis, a melhora do paciente em tempos mais curtos, a individualização de pacientes com dificuldade de comunicação e mobilidade, acompanhamento em tempo real da progressão dos pacientes. Ressaltamos que ainda há necessidade de superar barreiras tecnológicas, econômicas e educacionais, garantindo que essas tecnologias sejam acessíveis a todos de forma igualitária e justa.

Palavras-chave: Reabilitação, Pesquisa de Reabilitação, Instrumentação.

T. Lisboa-Nascimento *

ORCID Id: 0000-0002-1959-318X
Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

M. S. S. Prates

ORCID Id: 0009-0002-5259-5408
Universidade Brasil, Fernandópolis, SP, Brasil.

K.R. Prates

ORCID Id: 0009-0007-0775-6395
Universidade Brasil, Fernandópolis, SP, Brasil.

**Autor correspondente:*

Telma Lisboa-Nascimento

telma.nascimento@ub.edu.br

ABSTRACT

With technological advancements, rehabilitation equipment/devices that would have been unimaginable a few years ago have become possible, viable, and deliver excellent results. This chapter aims to present the history of rehabilitation, as well as the different and innovative types of advanced instrumentation used in various rehabilitation processes, emphasizing the advancements in new technologies such as virtual reality and artificial intelligence. This chapter was developed from a comprehensive narrative literature review, encompassing the history of rehabilitation worldwide and in Brazil, the most significant discoveries over time, as well as the most recent innovations in advanced rehabilitation instrumentation. The chapter demonstrates that advanced instrumentation, when efficiently employed in rehabilitation protocols, offers significant benefits, such as: increased diagnostic accuracy, remote control of physiotherapeutic progress through mobile applications, faster patient recovery, individualized care for patients with communication and mobility challenges, and real-time tracking of patient progress. However, we emphasize that there is still a need to overcome technological, economic, and educational barriers, ensuring that these technologies are accessible to everyone in an equitable and fair manner.

Keywords: Rehabilitation, Rehabilitation Research, Instrumentation.



1 INTRODUÇÃO

Define-se a reabilitação como um processo assistencial e educativo, interdisciplinar e multiprofissional que tem como objetivo principal o desenvolvimento das capacidades remanescentes, prevenção e retardamento do agravamento de incapacidades e do aparecimento de complicações. Além disso, a reabilitação pode desempenhar a função de monitoramento e rastreabilidade em diferentes doenças, e deve ser compartilhada com o paciente, o cuidador familiar e o profissional especialista na área (Souza & Faro, 2011).

A área da reabilitação vem sendo beneficiada com os avanços tecnológicos e novas formas de instrumentação. Os dispositivos desenvolvidos nas últimas décadas, tem como objetivo principal melhorar a qualidade de vida do paciente lhe possibilitando maior individualização nas suas atividades rotineiras. Além disso, a evolução das instrumentações em reabilitação vem trazendo uma nova era nas abordagens de monitoramento e tratamento tornando esta área mais precisa, personalizada e eficaz.

A reabilitação ganhou notoriedade em diferentes partes do mundo, após importantes acontecimentos históricos, dentre esses, destacamos: as duas grandes guerras mundiais.

As duas grandes Guerras Mundiais geraram muitos acidentados e incapacitados físicos, pessoas que na maioria das vezes eram jovens, daí a necessidade de restituí-los quanto às suas capacidades individuais e sociais.

No Brasil, a reabilitação e o desenvolvimento de institutos especializados no atendimento às pessoas com necessidade especiais, datam de períodos históricos diferentes e adotam modelos também diferentes de abordagem referente à reabilitação, essa variabilidade deve-se às circunstâncias e o tipo de deficiência a que se destinou reabilitar (Souza & Faro, 2011).

Historicamente, a reabilitação dependia de métodos manuais, massagens e exercícios simples usados como estratégia de tratamento para determinar o progresso do paciente. Entretanto, com o avanço tecnológico é possível quantificar de forma mais precisa e detalhada as condições e evoluções do paciente, permitindo assim um plano de tratamento adequado e específico.

À medida que a tecnologia vem evoluindo a reabilitação está cada dia mais integrada com dispositivos eletrônicos e sistemas computacionais, dando origem à instrumentação moderna/avançada, que além de avaliar e monitorar, também atua ativamente no processo de recuperação.

Este capítulo aborda pontos relevantes do contexto histórico da reabilitação, e do advento da



tecnologia nesta área da saúde tão importante e de forte impacto na vida do paciente e seus familiares.

1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA REABILITAÇÃO

Na Antiguidade entre 4.000 a.C. à 395 d.C., encontram-se os primeiros registros sobre as preocupações com pessoas que apresentavam “diferenças incomodas” e quais os recursos, instrumentos e procedimentos para eliminar e/ou amenizar essas diferenças (Souza & Faro, 2011).

Na idade média, período entre os séculos IV e XV, predominou a concepção do poder divino, e a sociedade se dividia hierarquicamente em: clero, nobreza e camadas populares. A fé era uma obrigação e acreditava-se que todos os eventos naturais eram obra divina ou demoníaca. Indivíduos que nasciam com deficiência eram isolados do restante da população.

No período entre os séculos XV e XVI, rígidos padrões estabelecidos da Idade Média decaem e surgem as universidades onde a busca pelo conhecimento e da compreensão do mundo aumentam, e a atenção às pessoas com deficiência voltam a ser tema de estudo, debates e descobertas, diminuindo consideravelmente o poder do clero sobre a sociedade.

Na Revolução Industrial, entre os séculos XVIII e XIX, acontece a migração da população para as cidades afim de trabalharem nas indústrias onde havia produção em grande escala, aumentando exponencialmente o trabalho operário, e conseqüentemente o número de acidentados pelo manuseio das máquinas industriais, e mediante esta realidade, nos séculos XIX e XX, surgem as primeiras especializações em reabilitação, compartimentando áreas específicas de estudo e campos de atuação profissional, onde técnicas específicas e diretas de “conserto”, ou de “reabilitação” eram implementadas para que o indivíduo voltasse a sociedade de forma “integrada e produtiva”.

Cronologicamente, no final da Segunda Guerra Mundial, na Holanda, foi criado o primeiro Centro de Reabilitação Militar com a finalidade de atender os feridos de guerra. Na década de 50, na Grã-Bretanha, surge um serviço pioneiro governamental para a reabilitação de deficientes e funcionários de indústrias acidentados, composto de 15 Centros de Reabilitação Industrial situado de Norte a Sul do país. A década de 70 e 80, foi considerada a década da reabilitação, decretada na Assembleia Geral das Nações Unidas. Neste período, percebeu-se que a tecnologia e a informática, poderiam servir o homem não somente na fase curativa e preventiva das doenças, mas também na terceira fase - da reabilitação (Souza & Faro, 2011).

No Brasil a reabilitação procede alguns acontecimentos importantes. Dentre eles, podemos citar a criação do Instituto Benjamin Constant, criado por Dom Pedro II, para tratamento de deficientes



visuais.

Com os avanços na medicina europeia nas áreas de eletroterapia e hidroterapia, desperta no Brasil o anseio de acompanhar essas descobertas e avanços, e entre 1879 e 1883, surge no Rio de Janeiro o primeiro gabinete de Eletroterapia da América do Sul.

Em 1932, no Rio de Janeiro, foi criada a primeira escola de medicina no Brasil a ensinar Fisioterapia para seus estudantes e em 1943, o Governo Federal cria a portaria 359 pelo Ministério da Saúde, nomeando a Comissão de Assistência aos Mutilados. Em 1946, Maria Hecilda Campos Salgados, fazendeira e filantropa, após cuidar de três crianças portadoras de necessidade especiais em um abrigo, funda o Lar Escola São Francisco, com o objetivo de atender somente crianças portadoras de necessidades especiais.

Em 1950, na cidade de São Paulo criou-se a primeira clínica que recebeu o nome: Centro de Reabilitação no Brasil. Neste mesmo período há registros de atividade da Associação de Assistência à Criança Deficiente – AACD, de caráter filantrópico que se destina a tratar crianças vítimas da poliomielite, paralisia cerebral ou defeitos congênitos que atua brilhantemente até a data atual. Em 1959, no Rio de Janeiro, surge o primeiro centro dedicado à prevenção da paralisia cerebral e ao tratamento de crianças de alto risco - Instituto de Reeducação Motora. Em 1960, foi fundado o Serviço de Reabilitação do Departamento de profilaxia da Lepra da Secretária de Saúde do Estado de São Paulo. Em 1970 foi fundada a Divisão de Reabilitação Profissional do Vergueiro (DRPV), pertencente ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Dando um salto dos anos 70 para os anos 2000, a reabilitação vem ganhando inovações inimagináveis a algumas décadas atrás, com o advento da tecnologia, informática e agora a inteligência artificial, é possível devolver movimentos à pacientes que perderam os movimentos totais ou parciais. Aparelhos ligados à pontos específicos no cérebro de pacientes captam os sinais elétricos transformando-os em movimentos possibilitando a comunicação destes pacientes através de monitores. Robôs estão sendo desenvolvidos para auxiliar pessoas com diferentes necessidades, ofertando notáveis equipamentos que auxiliam na locomoção, a se alimentarem, controlar o horário correto das medicações, possibilitar a comunicação via movimentação da boca ou dos olhos, dentre outros desenvolvimentos. Estes robôs estão sendo chamados de cuidadores eletrônicos ou artificiais (Fareh *et al.*, 2023). Hoje, aplicativos desenvolvidos para aparelhos móveis, podem rastrear doentes e pontos focais de doenças, monitorar pacientes à distância. Terapias e consultas podem alcançar locais distantes e regiões rurais, exames que levariam dias, podem ser feitos em minutos com a mesma precisão, auxiliando significativamente na tomada de decisão médica.



2 MATERIAL E MÉTODOS

Neste capítulo, buscamos o “estado da arte” sobre a instrumentação avançada na reabilitação, e para tal utilizamos a liberdade que a revisão narrativa proporciona.

A revisão narrativa é ampla e apropriada para descrever o desenvolvimento/avanço em uma determinada área. Não há rigor quanto às fontes de informações utilizadas, mas há rigor quanto a qualidade e veracidade das informações. A revisão narrativa é formada pela análise da literatura publicada em livros, artigos, revistas de ciências e análise crítica do autor (Rother, 2007).

Em geral, uma revisão narrativa é constituída de: Introdução, Desenvolvimento em tópicos, Comentários e referências (Rother, 2007).

Porém, para a construção deste capítulo, também utilizamos as bases de dados: PUBMED, SCIELO, LILAS, *WEB OF SCIENCE*, além de livros que abordem o tema, revistas eletrônicas sobre inteligência artificial e reabilitação, sem determinar um período específico. Os descritores-chave utilizados nas bases de dados foram: *advanced, instrumentation, rehabilitation*. Foram utilizados operadores booleanos, para auxiliar nas buscas de artigos: *AND, OR* (Simões et al., 2023).

Os critérios de inclusão dos trabalhos publicados que abordassem o tema foram: pacientes com idade entre 7 a 98 anos, artigos que descrevessem avanços ou inovações nos dispositivos e instrumentos para diferentes áreas da reabilitação. Critérios de exclusão: artigos que fizeram estudos ainda de pesquisa básica, duplicados, ou com resultados inconsistentes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Tipos de Instrumentos Tradicionais

Antes do surgimento das tecnologias avançadas, a reabilitação dependia de instrumentos tradicionais, que ainda hoje são bastante utilizados devido à sua simplicidade e eficácia comprovada em diversos contextos clínicos. Entre os mais comuns, temos:

- Eletromiografia (EMG)

A eletromiografia é uma técnica que mede a atividade elétrica gerada pelos músculos esqueléticos durante sua contração. Esse equipamento é fundamental para avaliar e diagnosticar condições neuromusculares, como doenças motoras e neuropatias. O sinal elétrico é captado por eletrodos, que podem ser colocados sobre a pele (EMG de superfície) ou inseridos diretamente no músculo (EMG intramuscular).



Em termos tecnológicos, avanços recentes permitem a combinação da EMG com realidade virtual, robótica e inteligência artificial, proporcionando maior controle sobre dispositivos protéticos e sistemas de reabilitação assistida por máquinas.

Por exemplo, a utilização da EMG em sistemas de próteses controladas por sinais mioelétricos permite que os indivíduos utilizem os sinais musculares para controlar os movimentos da prótese, oferecendo uma interface natural entre o corpo e o dispositivo.

- Goniômetros

Os goniômetros são instrumentos usados para medir a amplitude de movimento das articulações. Eles são úteis na avaliação da mobilidade articular, sendo amplamente utilizados em fisioterapia e ortopedia para monitorar a evolução de condições que afetam a flexibilidade e a mobilidade do paciente, como artrite, lesões desportivas e pós-operatórias.

Há diferentes modelos de goniômetros, sendo os mais utilizados: goniômetros manuais e os goniômetros digitais.

O goniômetro manual, geralmente é feito de plástico ou metal, possui dois braços – um fixo e outro móvel – conectados a um eixo, e uma escala graduada em graus que permite medir o ângulo da articulação ao movimentar os braços. O profissional alinha o instrumento aos pontos anatômicos de referência para determinar o ângulo de movimento da articulação em questão. Os goniômetros digitais, utilizam sensores eletrônicos e telas digitais, oferecendo maior precisão e facilidade na leitura dos ângulos. Dispositivos modernos também incluem sensores de movimento, e podem ser conectados a softwares que registram dados para posterior análise.

No contexto clínico, o uso de goniômetros desempenha importante papel em algumas doenças: artrite, lesões musculoesqueléticas e paralisias, onde o acompanhamento da amplitude de movimento é crucial para o planejamento e adaptação de intervenções terapêuticas. O goniômetro também é bastante utilizado na recuperação de atletas após lesões.

- Dispositivos de *Biofeedback*

O *biofeedback* é uma técnica de reabilitação que utiliza dispositivos eletrônicos para monitorar e fornecer informações em tempo real sobre as funções fisiológicas do corpo, como frequência cardíaca, respiração, tensão muscular, temperatura da pele e ondas cerebrais.



O objetivo é ajudar e auxiliar os pacientes a ganharem autocontrole sobre determinadas condições fisiológicas, melhorando as condições de saúde e diminuindo os riscos de consequências mais graves quando condições fisiológicas como estas, ficam descontroladas.

No *biofeedback*, sensores são conectados ao corpo do paciente para captar sinais fisiológicos que são traduzidos em formas visuais, auditivas, permitindo que o indivíduo veja ou ouça o que está acontecendo em seu corpo. Por exemplo, um sensor de eletromiografia (EMG), pode ser usado para monitorar a atividade elétrica dos músculos, com os resultados sendo exibidos em uma tela. Isso permite que o paciente perceba quando os músculos estão tensos e, ao receber esse *feedback*, possa aprender a relaxá-los.

Na reabilitação, o *biofeedback* é útil para ajudar os pacientes a desenvolverem maior consciência sobre suas condições físicas e a controlarem melhor suas respostas fisiológicas.

Embora eficaz, o *biofeedback* tradicional depende da capacidade do paciente de interpretar e reagir ao *feedback* fornecido, o que pode variar significativamente entre indivíduos e depende também da interpretação e expertise do profissional que acompanha este paciente, outra limitação que os dispositivos de *feedback* apresentam, é mostrar os sinais fisiológicos em um único formato, o que pode não ser suficiente para todas as necessidades terapêuticas.

Ainda assim, o *biofeedback* é muito útil no controle da ativação muscular pós lesão, assim como, para evitar movimentos compensatórios em lesões ortopédicas.

- Dinamômetros

Dinamômetros são instrumentos usados para medir a força muscular, possibilitando a avaliação da função muscular durante um processo de reabilitação. Esse instrumento oferece informações precisas sobre a capacidade de gerar força, sendo essencial para o acompanhamento da evolução de pacientes que passaram por lesões, cirurgias ou doenças que afetaram o sistema musculoesquelético. No início do processo de reabilitação, o dinamômetro é muito importante por ser utilizado para estabelecer uma linha de base da força muscular do paciente, possibilitando um planejamento personalizado de tratamento conforme às necessidades específicas do mesmo. No processo de recuperação, o dinamômetro permite o acompanhamento contínuo dos ganhos de força do paciente, garantindo uma evolução segura e eficaz.

Além de ser usado na reabilitação de lesões existentes, o dinamômetro pode ser aplicado na prevenção, identificando desequilíbrios musculares, onde profissionais de saúde podem desenvolver



programas de fortalecimento para prevenir novas lesões. Existem diferentes tipos de dinamômetros, com finalidades diferentes, dentre eles, citamos:

- **Dinamômetro Manual:** Utilizado para medir a força de aperto da mão. Trata-se de um método rápido e simples para avaliar a força muscular e sua funcionalidade. É um instrumento utilizado em reabilitação de pacientes com lesões no membro superior ou com lesões neuromusculares.

- **Dinamômetro Isocinético:** Mede a força em movimentos controlados a uma velocidade constante. Este tipo de dinamômetro é utilizado para avaliar a função muscular em diferentes articulações, como joelho, ombro e quadril, mostrando bons resultados na reabilitação de lesões esportivas.

- **Dinamômetro Portátil:** Como o nome já diz, são compactos e fáceis de manusear, usados em clínicas e domicílios para avaliar a força muscular. Apresentam eficácia no monitoramento do progresso do paciente ao longo do tempo.

3.2 Limitações das Tecnologias Tradicionais

As tecnologias tradicionais na reabilitação apresentam algumas limitações que impulsionam o desenvolvimento de novas abordagens e ferramentas. Entre as principais limitações, citamos:

- **Capacidade de Medição em Tempo Real:** Dispositivos tradicionais geralmente não permitem o monitoramento contínuo das variáveis fisiológicas ou biomecânicas de forma dinâmica e em tempo real.

- **Precisão e Repetibilidade:** Um número expressivo de instrumentos tradicionais, dependem da habilidade do profissional, assim como, da colaboração do paciente, o que pode introduzir variabilidade nos resultados (vieses), dificultando a obtenção de medidas precisas e repetíveis.

- **Invasividade:** Alguns equipamentos tradicionais, como a EMG intramuscular, que insere agulhas diretamente no músculo para captar os sinais elétricos pode ser desconfortável ou até mesmo doloroso para o paciente.

- **Falta de Personalização:** A maioria dos instrumentos tradicionais oferece uma abordagem padrão, sem considerar as particularidades de cada paciente. Isso limita a capacidade de adaptação dos dispositivos às necessidades individuais, comprometendo a evolução e eficácia dos tratamentos.

3.3 A Necessidade de Modernizar a Instrumentação na Reabilitação



A necessidade de superar as limitações das tecnologias tradicionais impulsionou a pesquisa e o desenvolvimento de novos equipamentos/dispositivos e abordagens na instrumentação para reabilitação. A transição da tecnologia tradicional para a tecnologia avançada na reabilitação reflete uma evolução significativa nas práticas clínicas, impactando diretamente os tratamentos oferecidos e os resultados alcançados pelos pacientes. Essa transição foi motivada pelo desejo de melhorar a precisão, personalização e eficácia dos equipamentos e dos tratamentos.

A demanda por tratamentos eficazes e mais personalizados, aliada à complexidade das condições tratadas, exige ferramentas que possam fornecer dados precisos, em tempo real, e adaptar os programas de tratamento às necessidades específicas do paciente.

Esses instrumentos variam desde equipamentos complexos de imagem até dispositivos portáteis de monitoramento, todos projetados para melhorar a qualidade dos cuidados de saúde. Tecnologias como a ressonância magnética (RM), a tomografia computadorizada (TC) e o ultrassom avançado utilizam instrumentação sofisticada para fornecer imagens detalhadas do corpo humano. Esses métodos permitem que os médicos visualizem órgãos, tecidos e ossos em alta definição, facilitando a detecção precoce de doenças.

Outra aplicação muito importante da instrumentação avançada na medicina é no monitoramento contínuo de pacientes. Dispositivos como monitores de sinais vitais, bombas de infusão inteligentes e sistemas de monitoramento remoto de pacientes permitem que a equipe acompanhe o estado de saúde de seus pacientes em tempo real.

Além do diagnóstico e do monitoramento, a instrumentação avançada também vem ganhando destaque em procedimentos cirúrgicos, principalmente nos procedimentos que requerem alta precisão, como cirurgias neurais. Cirurgias realizadas com auxílio de robôs, por exemplo, utilizam instrumentação de precisão para realizar operações complexas com maior exatidão e menor risco de complicações. Esses avanços tecnológicos têm transformado a forma como os cuidados médicos são prestados, resultando em melhores desfechos para os pacientes.

Com os avanços tecnológicos, as limitações da reabilitação tradicional começaram a ser superadas, permitindo uma transição para práticas mais sofisticadas, baseadas em dados e automatização. Algumas das inovações que vêm ganhando grande notoriedade na última década, são:

a) Sistemas de Reabilitação Robótica: Dispositivos robóticos como exoesqueletos e esteiras inteligentes são usados para ajudar na reabilitação de pacientes com lesões graves.

b) Terapias Guiadas por Realidade Virtual (RV) e Aumentada (RA): A realidade virtual tem sido incorporada à reabilitação para tornar os exercícios mais envolventes e interativos.



c) Dispositivos Portáteis e Sensores de Movimento: Tecnologias portáteis como sensores vestíveis (*wearables*) que monitoram os movimentos contínuos dos pacientes, possibilitando a coleta de dados em tempo real sobre os padrões dos movimentos do paciente, e informações sobre postura e níveis de atividade em tempo real.

d) Plataformas de Telessaúde e Aplicativos Móveis: A informática têm ganhado relevância na área da saúde, permitindo que pacientes recebam orientação e monitoramento à distância. Aplicativos móveis oferecem programas de exercícios personalizados, vídeos e *feedback* em tempo real ao paciente, esses aplicativos podem auxiliar a equipe médica no acompanhamento à distância do paciente, podem obter informações através de questionários, sobre os níveis de dor, sobre a qualidade de vida suas atividades rotineiras, auxiliando na tomada de decisão da equipe.

Apesar dos avanços, a transição da reabilitação tradicional para a avançada também apresenta desafios, como:

- **Custo e Acessibilidade:** Essas novas tecnologias, em geral, são caras limitando seu uso em clínicas menores ou em áreas com menos recursos.

- **Treinamento de Profissionais:** Essas novas tecnologias, exige treinamento adequado pelos profissionais da área, para maximizar o potencial dos novos dispositivos e sistemas.

Com o tempo, espera-se que essas inovações se tornem mais acessíveis e integradas às práticas clínicas, beneficiando um número crescente de pacientes, de todas as classes sociais.

3.4 Instrumentação avançada em Reabilitação

A reabilitação física tem passado por uma verdadeira revolução com o surgimento de equipamentos avançados para a reabilitação, aumentando consideravelmente as possibilidades de tratamento e monitoramento de pacientes. Esses dispositivos que utilizam tecnologias avançadas trazem uma abordagem mais precisa e personalizada para o processo de recuperação, atendendo a condições físicas do paciente. Esses novos equipamentos, além de aumentarem a precisão das avaliações, possibilitam intervenções terapêuticas mais direcionadas e eficazes. Ao integrar essas tecnologias no tratamento, a reabilitação se torna mais eficiente, e também, oferece um maior engajamento e motivação dos pacientes, que podem acompanhar seu progresso de forma clara e objetiva. Nos próximos tópicos, apresentamos em maior detalhe as inovações mais avançadas para a reabilitação.

3.4.1 Instrumentação Avançada: Sensores Vestíveis e Monitoramento Contínuo



Os sensores vestíveis representam uma das inovações mais impactantes na reabilitação moderna. Estes dispositivos, que podem ser incorporados em roupas, acessórios ou diretamente na pele do paciente, são capazes de monitorar uma variedade de parâmetros fisiológicos e biomecânicos em tempo real, e com precisão. Isso inclui o monitoramento de parâmetros como temperatura, posicionamento e biosinais elétricos como eletrocardiogramas (ECGs), eletromiogramas (EMGs) e eletroencefalogramas (EEGs) (Nascimento *et al.*, 2020). Todos eles são relevantes para análise médica, ajuste pessoal de planos de tratamento e monitoramento do paciente.

Um importante diferencial dos sensores vestíveis é a capacidade de monitoramento contínuo fora do ambiente clínico, permitindo que os dados sejam coletados durante as atividades diárias do paciente. Essa característica oferece uma visão mais completa e precisa da recuperação do paciente, em um ambiente real, permitindo ajustes mais dinâmicos nos planos de tratamento.

A evolução contínua dos sensores vestíveis também inclui tecidos inteligentes e dispositivos implantáveis, que monitoram e intervêm no sistema fisiológico em tempo real, fornecendo *feedback* e intervenções personalizadas sem a necessidade de supervisão constante.

Os sensores avançados, muitas vezes referidos como "sensores inteligentes", são capazes de mais do que apenas medir uma variável física; eles processam, armazenam e transmitem dados, permitindo uma análise em tempo real e tomada de decisão mais eficaz.

Na reabilitação avançada pós acidente vascular cerebral (pós-AVC), a utilização dos sensores vestíveis, auxilia na promoção de treinamentos repetitivos e específicos, aumenta o envolvimento dos pacientes nas atividades, proporciona a integração de *feedback* construtivo e simultâneo e medição precisa da melhoria funcional (Malik *et al.*, 2022).

Os sensores vestíveis são bastante utilizados no monitoramento de exoesqueletos de tornozelo. Trata-se de dispositivos robóticos desenvolvidos para assistência à marcha e reabilitação. Para cumprir seus propósitos, há os sensores de interface homem-máquina que coletam os sinais biomecânicos do paciente informando o nível mais alto da hierarquia de controle sobre a intenção e a necessidade de locomoção deste paciente, enquanto sensores de interface máquina-máquina monitoram a saída da unidade de atuação para garantir o rastreamento preciso dos comandos de controle de alto nível por meio do esquema de controle de baixo nível (Kian *et al.*, 2022).

Recentemente os pacientes portadores de doenças cardiovasculares, após alta hospitalar, ou aqueles que realizam acompanhamento ambulatorial, são aconselhados a praticarem a reabilitação cardíaca domiciliar, com o uso de sensores vestíveis sendo possível avaliar a eficácia dessas práticas



e a melhora cardiorrespiratória, e do perfil de saúde dos pacientes com doença cardiovascular, e os resultados têm sido animadores (Antoniou *et al.*, 2022).

Outro exemplo bastante utilizado de sensores vestíveis, são os sensores de temperatura com compensação digital. Esses dispositivos medem a temperatura, e ainda conseguem realizar ajustes automáticos para compensar fatores externos que poderiam distorcer a leitura. Sensores de pressão com autocalibração são outro exemplo de sensores para a instrumentação avançada, utilizados em sistemas onde a precisão é crucial.

Recentemente, houve avanços significativos em tecnologias baseadas em MEMS (Sistemas Microeletromecânicos) e NEMS (Sistemas Nanoeletromecânicos). Esses sistemas miniaturizados são capazes de realizar medições com uma excelente precisão e são utilizados em uma ampla gama de aplicações, desde dispositivos médicos implantáveis até sistemas de monitoramento industrial.

3.4.2 Instrumentação avançada: Robótica na Reabilitação

A robótica é uma área de grande avanço na instrumentação para reabilitação. Exoesqueletos e robôs de assistência são exemplos de tecnologias que ajudam na recuperação motora de pacientes com deficiências físicas severas, como aqueles que sofreram AVC ou lesões na medula espinhal. Essa tecnologia envolve o uso de dispositivos automatizados e robôs para auxiliar na recuperação de pacientes com deficiências motoras ou doenças que afetam o sistema musculoesquelético e nervoso. As principais aplicações de robótica na reabilitação são:

- **Exoesqueletos:** Esses sistemas são complexos, unem diferentes áreas de atuação, como: eletrônica, mecatrônica, mecânica, biomecânica, biologia. Todos esses conhecimentos são utilizados para ajudar pacientes a recuperarem parte da mobilidade que foi perdida. Eles funcionam como uma extensão do corpo do paciente, proporcionando suporte aos movimentos dos membros e permitindo a realização de exercícios que de outra forma seriam impossíveis, Figura 1.





Figura 1 - Um pé protético flexível e sem motor inspirado na anatomia da extremidade humana e a prova d'água é o novo protótipo de pé biônico SoftFoot Pro, projetado pelo *Istituto Italiano di Tecnologia* (IIT-Instituto Italiano de Tecnologia) em Gênova em colaboração com o Centro E. Piaggio da Universidade de Pisa. Crédito da imagem retirada de um vídeo: *Istituto Italiano di Tecnologia*.

Exoesqueletos robóticos imitam os movimentos humanos e andam por conta própria, oferecendo uma independência recém-descoberta aos pacientes portadores de paralisia total ou parcial do corpo.

Durante anos, indivíduos com deficiências nos membros inferiores tiveram que depender de muletas e cadeiras de rodas, limitando sua mobilidade e afetando sua saúde física e mental. O 'Atalante X' está mudando isso, pois essa inovação é realmente apresenta resultados bastante significativos. Foi desenvolvido pela empresa – *Wandergraft*, Figura 2.



Figura 2 - Tecnologia de exoesqueletos autônomos.

Esses dispositivos podem ser ajustados para atender às necessidades específicas de cada paciente, ajudando a fortalecer músculos enfraquecidos ou atrofiados e a recuperar a amplitude de movimento. Robôs como o *Lokomat* (“dispositivo robótico líder mundial destinado a permitir terapia intensiva de reabilitação da marcha em pacientes adultos e pediátricos com deficiências graves a



moderadas nas habilidades de locomoção e mobilidade funcional”) que foca na reabilitação da marcha, e sistemas para a reabilitação do braço e do ombro.

A combinação da robótica com a realidade virtual (RV) oferece um ambiente mais envolvente e motivador para os pacientes. Por meio da RV, o paciente pode realizar exercícios de reabilitação em um ambiente virtual, simulando atividades do cotidiano. Isso aumenta a imersão, tornando o processo de recuperação menos repetitivo e mais dinâmico.

- **Telemetria e Controle Remoto:** Em algumas abordagens de reabilitação robótica, a presença física de um terapeuta não é necessária. Dispositivos podem ser controlados remotamente, permitindo que profissionais da saúde acompanhem e ajustem o tratamento à distância, o que é particularmente útil em áreas remotas ou para pacientes que não podem se deslocar frequentemente até centros especializados.

O uso de sistemas robóticos está começando a ganhar popularidade quando usados em conjunto com o tratamento fisioterapêutico convencional em diferentes processos de reabilitação, como por exemplo crianças que foram diagnosticadas com paralisia cerebral, apresentaram melhora significativa com o uso de sistemas robóticos utilizados juntamente com a fisioterapia convencionais (Llamas-Ramos *et al.*, 2022).

O uso robótico tem contribuído significativamente em casos de pacientes que sofreram acidente vascular cerebral – AVC. Uma revisão sistemática feita para investigar a eficácia da utilização de robôs na reabilitação de pacientes com dores no ombro pós-AVC, causada pela hemiplegia, apresentou evidências sugerindo que a incorporação da reabilitação assistida por robótica no tratamento de pacientes com dores no ombro pós-AVC apresentaram benefícios significativos, concluindo que as intervenções assistidas por robô pode contribuir para uma abordagem mais direcionada e eficaz ao tratamento da dor (Gnasso *et al.*, 2023).

Equipamentos/Dispositivos inovadores e métodos biomecânicos, impactarão significativamente as vidas de uma população idosa crescente e de indivíduos com deficiências, com os benefícios do uso de soluções de reabilitação personalizadas, versáteis e centradas no paciente para atender a diversas necessidades. Na robótica a multidisciplinaridade se faz necessária para obtenção de um cenário de design de dispositivos o mais preciso possível para a construção de neuro-próteses e robôs de reabilitação adaptados às necessidades dos pacientes (Romero-Sánchez *et al.*, 2024).

A utilização da robótica na reabilitação avançada apresenta benefícios inovadores, dentre eles, destacam-se:



- **Precisão e Repetibilidade:** Os robôs podem executar movimentos repetitivos com alta precisão.

- **Monitoramento e Avaliação em Tempo Real:** Muitos sistemas robóticos possuem sensores integrados que capturam dados durante as sessões de reabilitação, permitindo à equipe monitorar o progresso do paciente e realizar ajustes no plano de tratamento com base em dados precisos.

- **Personalização do Tratamento:** Sistemas robóticos podem ser ajustados para oferecer resistência controlada, acompanhar o progresso do paciente e ajustar automaticamente a intensidade dos exercícios com base nas necessidades individuais.

3.4.3 Inteligência Artificial (IA) e *Machine Learning* (ML) na Reabilitação

A inteligência artificial (IA) e o *machine learning* (ML) estão transformando a análise e a aplicação dos dados na reabilitação. Essas tecnologias permitem a análise de grandes volumes de dados de forma rápida e eficiente, identificando padrões que podem não ser perceptíveis aos profissionais de saúde. Uma das principais vantagens da IA e do ML na reabilitação é a capacidade de personalizar tratamentos de forma contínua. Através da coleta de grandes volumes de dados sobre o paciente — incluindo dados de sensores vestíveis, robôs de reabilitação e dispositivos móveis — algoritmos utilizando IA podem criar planos de tratamento individualizados, ajustando-os em tempo real com base no progresso e nas respostas fisiológicas de cada pessoa.

A IA e o ML podem ser integrados a outros dispositivos, como sensores e robôs, permitindo ajustes automáticos e em tempo real durante as sessões de reabilitação.

A tecnologia de imersão aplicada por meio da utilização de óculos de realidade virtual (RV) tem revolucionado o tratamento em pacientes em diferentes partes do mundo. No Brasil, um caso de sucesso é o Hospital do Círculo, em Caxias do Sul (RS). A instituição é a primeira do Estado a disponibilizar essa alternativa a adultos e crianças que precisam de reabilitação fisioterapêutica para complementar tratamentos neurológicos, cardiorrespiratórios, ortopédicos e oncológicos. Esse projeto ganhou a parceria da clínica Mobilitare e a empresa Núcleo Sistemas, que buscaram entender como poderia replicar os tratamentos tradicionais para o meio virtual, Figura 3.



Figura 3 - Óculos de realidade virtual capaz de desenvolver: **equilíbrio, força muscular e controle motor, além de estímulos neurológicos**. Os pacientes são submetidos ao tratamento conforme seu plano terapêutico. Imagem retirada de: <https://blog.circulosaude.com.br/2022/04/27/hospital-do-circulo-utiliza-realidade-virtual-para-a-reabilitacao-de-pacientes/>

A AR, por sua vez, sobrepõe informações digitais no ambiente real do paciente, proporcionando *feedback* visual em tempo real. Isso pode ser usado, por exemplo, para corrigir posturas ou orientar o paciente na execução correta dos movimentos durante a reabilitação. Essas tecnologias não apenas melhoram a eficácia do tratamento, mas também aumentam a motivação e o engajamento do paciente, tornando a reabilitação uma experiência mais envolvente e personalizada.

Algoritmos de ML podem ser usados para analisar padrões de movimento e detectar anomalias que indicam a necessidade de ajuste no tratamento. Por exemplo, um sistema de IA pode prever quando um paciente está prestes a recuperar determinadas funções motoras ou quando há risco de complicações.

Tanto a IA como a ML têm sido utilizadas para reconhecimento de padrões de diferentes doenças com finalidade preditiva. Doenças como a esclerose múltipla (EM) (doença autoimune crônica que afeta o sistema nervoso central, que inclui o cérebro e a medula espinhal), necessitam de desenvolvimentos de cuidados personalizados que é dificultado pela nossa compreensão limitada dos processos biológicos subjacentes à doença, pela falta de biomarcadores prognósticos ou preditivos validados e pela heterogeneidade clínica entre os pacientes. Dados do estudo de Andorra *et al.*, 2024, mostraram que algoritmos de ML conseguem prever resultados clínicos relevantes em curto prazo



para pacientes com EM alcançando precisão intermediária a boa usando dados que são comumente coletados na clínica ambulatorial, como escalas de incapacidade ou imagens. Estudos futuros com biomarcadores mais informativos podem melhorar a precisão para prever o curso desta doença.

Ao analisar e combinar informações clínicas, laboratoriais e de imagem, o treinamento de máquina pode dar recomendações individualizadas para a melhor terapia para tratar o AVC e fornecer informações prognósticas para resultados funcionais, assim como, auxiliar na reabilitação do AVC. Através do ML é possível analisar os padrões de movimento de um paciente e fornecer orientação para ajudar a melhorar sua função motora e da marcha (Dresser & Kohn, 2023).

A Inteligência Artificial (IA) e o *Machine Learning* (ML) estão revolucionando a reabilitação avançada, oferecendo novas formas de personalizar e otimizar tratamentos para pacientes com deficiências motoras, neurológicas ou outras condições crônicas.

3.4.4 Introdução ao Uso de Software e Aplicativos Móveis na Saúde

O uso de software e aplicativos móveis na área da saúde tem crescido exponencialmente nas últimas décadas. Este crescimento deve-se ao avanço das tecnologias digitais e de profissionais cada vez mais qualificados na área da programação e tecnologia da informação voltados para a saúde, e pela crescente demanda por soluções que ofereçam mais acessibilidade, personalização e eficiência nos cuidados médicos.

Estes aplicativos e softwares não só facilitam o rastreamento de doenças e o acompanhamento de reabilitação presencialmente ou à distância, mas também desempenham importante papel na gestão de condições crônicas, na promoção de hábitos saudáveis, informatização dos pacientes e familiares, e na comunicação entre pacientes e profissionais de saúde.

Com esses aplicativos móveis, pacientes podem monitorar e registrar sintomas em tempo real, receber lembretes sobre medicação e até acessar conselhos médicos personalizados. Isso representa uma mudança significativa em relação ao modelo tradicional de saúde, onde o paciente dependia exclusivamente de consultas presenciais para monitorar seu progresso ou discutir preocupações de saúde.

Pacientes em processos de reabilitação, seja após uma cirurgia, um acidente vascular cerebral (AVC), ou devido a doenças crônicas, podem se beneficiar enormemente do suporte oferecido por esses aplicativos (Szeto *et al.*, 2023).



Um estudo com pacientes portadores de doenças cardiopulmonares, mostrara que o uso de softwares e aplicativos móveis auxiliaram na prevenção, monitoramento e gerenciamento de fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio (MacKinnon & Brittain, 2020).

Aplicativos móveis utilizados na reabilitação fornecem programas de exercícios personalizados, que podem ser ajustados conforme o paciente avança ou enfrenta dificuldades. Alguns desses aplicativos utilizam sensores embutidos nos smartphones ou *wearables* (dispositivos vestíveis) para monitorar a execução das atividades, oferecendo *feedback* em tempo real para o paciente e para o profissional, sobre a postura, a intensidade do movimento e a frequência dos exercícios. Isso melhora a adesão ao tratamento, como também ajuda a prevenir lesões decorrentes de exercícios realizados de forma incorreta.

A possibilidade de monitoramento remoto, através dos aplicativos móveis é particularmente útil para pacientes que vivem em áreas remotas ou que têm mobilidade limitada, garantindo que eles recebam cuidados de alta qualidade sem a necessidade de viagens frequentes a clínicas ou hospitais.

À medida que a instrumentação avançada evolui, a integração desses dispositivos com sistemas já existentes se torna um desafio cada vez maior. A interoperabilidade entre diferentes dispositivos e plataformas é essencial para a eficiência operacional, mas muitas vezes enfrenta obstáculos técnicos, como a compatibilidade de software e protocolos de comunicação.

A internet é uma tecnologia que tem proporcionado uma revolução na área da saúde de forma expressiva, com isto, a segurança cibernética se tornou uma preocupação crítica, de forma que garantir a segurança desses sistemas é um desafio contínuo, exigindo abordagens inovadoras para proteger as informações e garantir a integridade do tráfego das informações.

4 CONCLUSÃO

Os avanços na instrumentação para a reabilitação têm proporcionado o avanço e desenvolvimento de equipamentos/dispositivos com alta performance e precisão em um espaço de tempo relativamente curto se comparado com alguns anos atrás.

O avanço tecnológico e das inteligências artificiais tem contribuído significativamente para todo este avanço. Espera-se que o desenvolvimento de novas tecnologias para a reabilitação continue em ascensão propiciando maior conforto, precisão, eficácia e personalização dos tratamentos oferecidos aos pacientes e que toda esta tecnologia seja incluída nas rotinas hospitalares e de reabilitação de forma igualitária e justa.

CONFLITO DE INTERESSES



Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Brasil pela oportunidade em participar do Programa de Mestrado em Bioengenharia, assim como, compor este time de docentes tão profissionais e competentes, compondo juntos a autoria deste livro.

Agradeço aos meus alunos de iniciação científica: Monique da Silva Souza Prates e Kennedy Rodrigo Prates, que auxiliaram na escrita deste capítulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andorra, M.; Freire, A.; Zubizarreta, I.; de Rosbo, N.K.; Bos, S.D.; Rinas, M.; Høgestøl, E.A.; de Rodez Benavent, S.A.; Berge, T.; Brune-Ingebretse, S.; Ivaldi, F.; Cellierino, M.; Pardini, M.; Vila, G.; Pulido-Valdeolivas, I.; Martinez-Lapiscina, E.H.; Llufrui, S.; Saiz, A.; Blanco, Y.; Martinez-Heras, E.; Solana, E.; Bäcker-Koduah, P.; Behrens, J.; Kuchling, J.; Asseyer, S.; Scheel, M.; Chien, C.; Zimmermann, H.; Motamedi, S.; Kauer-Bonin, J.; Brandt, A.; Saez-Rodriguez, J.; Alexopoulos, L.G.; Paul, F.; Harbo, H.F.; Shams, H.; Oksenberg, J.; Uccelli, A.; Baeza-Yates, R.; Villoslada, P. Predicting disease severity in multiple sclerosis using multimodal data and machine learning. **J Neurol**, v.271, p.1133-1149, 2024.

Antoniou, V.; Davos, C.H.; Kapreli, E.; Batalik, L.; Panagiotakos, D.B.; Pepera, G. Effectiveness of Home-Based Cardiac Rehabilitation, Using Wearable Sensors, as a Multicomponent, Cutting-Edge Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Clin Med**, v.29, 2022.

Dresser, L.P., Kohn, M.A. Artificial Intelligence and the Evaluation and Treatment of Stroke. **Dela J Public Health**. V.31, p.82-84, 2023.

Fareh, R.; Elsabe, A.; Baziyad, M.; Kawser, T.; Brahmi, B.; Rahman, M.H. Will Your Next Therapist Be a Robot?-A Review of the Advancements in Robotic Upper Extremity Rehabilitation. **Sensors (Basel)**, V.25, 2023

Gnasso, R.; Palermi, S.; Picone, A.; Tarantino, D.; Fusco, G.; Messina, M.M.; Sirico, F. Robotic-Assisted Rehabilitation for Post-Stroke Shoulder Pain: A Systematic Review. **Sensors (Basel)**, v.3, 2023.



Kian, A.; Widanapathirana, G.; Joseph, A.M.; Lai, D.T.H.; Begg, R. Application of Wearable Sensors in Actuation and Control of Powered Ankle Exoskeletons: A Comprehensive Review. **Sensors (Basel)**, v.14, 2022.

Llamas-Ramos, R.; Sánchez-González, J.L.; Llamas-Ramos, I. Robotic Systems for the Physiotherapy Treatment of Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. **Int J Environ Res Public Health**, v.22, 2022.

MacKinnon, G.E.; Brittain, E.L. Mobile Health Technologies in Cardiopulmonary Disease. **Chest**. v.157, p.654-664, 2020.

Malik, A.N.; Tariq, H.; Afridi, A.; Rathore, F.A. Technological advancements in stroke rehabilitation. **J Pak Med Assoc**, v.72, p.1672-1674, 2022.

Nascimento, L.M.S.D.; Bonfati, L.V.; Freitas, M.B.; Mendes Junior, J.J.A.; Siqueira, H.V.; Stevan, S.L. Jr. Sensors and Systems for Physical Rehabilitation and Health Monitoring-A Review. **Sensors (Basel)**, v.22, 2020.

Patel, S.; Park, H.; Bonato, P.; Chan, L.; Rodgers, M. A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. **J Neuroeng Rehabil**, v.20, 2012.

Romero-Sánchez, F.; Menegaldo, L.L.; Font-Llagunes, J.M.; Sartori, M. Editorial: Rehabilitation robotics: challenges in design, control, and real applications, volume II. **Front Neurorobot**, v.4, 2024.

Rother, E.T. Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. **Acta Paul Enferm**.v.20, 2007.

Simões, E.D.S.; Trombini-Frick, L.; Priolo-Filho, S.R.; Cortez, P.A. Revisão narrativa de literatura dos instrumentos de empatia utilizados no Brasil e na América Latina. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v.19, p.202-210, 2023.

Souza, A. L.; Faro, A.C. História da reabilitação no Brasil, no mundo e o papel da enfermagem neste contexto: reflexões e tendências com base na revisão de literatura, **Enfermaria Global**, v. 24, p. 290-306, 2011..



Szeto, S.G.; Wan, H.; Alavinia, M.; Dukelow, S.; MacNeill, H. Effect of mobile application types on stroke rehabilitation: a systematic review. **J Neuroeng Rehabil**, v.24, 2023.



TECNOLOGIA E REABILITAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA: OS AVANÇOS E OS DESAFIOS FUTUROS

TECHNOLOGY AND CARDIORESPIRATORY REHABILITATION: ADVANCES AND GAPS

RESUMO

A reabilitação cardiorrespiratória é padrão ouro para o tratamento de pacientes com disfunções cardiovasculares ou pulmonares. Recentemente, o avanço da tecnologia transformou a abordagem tradicional, introduzindo novos equipamentos e métodos baseados em recursos tecnológicos que potencializam os resultados clínicos em ambientes hospitalares ou ambulatoriais. No entanto, apesar dos avanços, ainda existem desafios e lacunas a serem preenchidas, como a implementação em escala, a personalização do tratamento e a especialização dos profissionais para conduzir, ensinar e manusear as tecnologias. Assim, este capítulo traz os avanços tecnológicos na reabilitação cardiorrespiratória hospitalar e ambulatorial, destacando o que já está disponível na literatura científica e o que ainda precisa ser estudado.

Palavras-chave: Reabilitação Cardiorrespiratória; Tecnologia Médica; Telemedicina; Inteligência Artificial; Realidade Virtual.

ABSTRACT

Cardiorespiratory rehabilitation is an essential intervention for patients who have suffered cardiovascular events or have chronic lung disease. Recently, technological advances have transformed the traditional programs by introducing new equipment and methods supported by technological resources that improve clinical outcomes in hospital or outpatient settings. However, despite these advances, there are still challenges and gaps to be addressed, such as scaling up implementation, personalizing treatment and training professionals to manage, teach and use these technologies. This chapter analyses technological advances in inpatient or outpatient cardiorespiratory rehabilitation, highlighting what is already available and what still needs to be explored.

Keywords: Cardiorespiratory Rehabilitation; Medical Technology; Telemedicine; Artificial Intelligence; Virtual Reality.

M. C. M. F. Tasso

Orcid Id: 0000-0002-0167-3114

Universidade Federal de São Carlos - UFSCar,
São Carlos, SP, Brasil.

J. F. Arcuri

Orcid Id: 0000-0002-0408-6177

Centro Universitário Nossa Senhora do
Patrocínio - CEUNSP, Itu, SP, Brasil

F.T. G. Pereira

Orcid Id: 0000-0003-3356-6919

Universidade Brasil, Instituto Científico e
Tecnológico, Engenharia Biomédica, São
Paulo, SP, Brasil.

G.R. C. Oliveira

Orcid Id: 0009-0002-4251-1477

Centro Universitário Nossa Senhora do
Patrocínio - CEUNSP, Itu, SP, Brasil

F.J. B. Z. Franco

Orcid Id: 0000-0002-1569-4266

Hospital São Luis do Morumbi- Rede D'or ,
São Paulo, SP, Brasil

M.M. C. da Silva *

Orcid Id: 0000-0003-0723-403X

Universidade Brasil, Instituto Científico e
Tecnológico, Engenharia Biomédica, São
Paulo, SP, Brasil.

**Autor correspondente:*

Marcela de Carvalho

marcelacarvalhofisioterapia@yahoo.com.br



1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiorrespiratórias, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, fibrose pulmonar e insuficiência cardíaca representam uma parte significativa da carga global das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, e são responsáveis por altos índices de mortalidade, morbidade, incapacidade ao trabalho, prejuízo nos aspectos psicológicos, nutricionais, na qualidade de vida, na capacidade ao exercício, nas atividades de vida diária e custos para a saúde pública no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Já é bem estabelecido na literatura que o Programa de Reabilitação Cardiorrespiratória executado por uma equipe multiprofissional, em centros de reabilitação, pode trazer efeitos positivos nestes prejuízos, reduzindo os sintomas, a progressão da doença, melhorando a qualidade de vida e o estado de saúde. Dentre a estratégia de prescrição de um programa de reabilitação, é preconizado abordar educação em saúde, auto manejo da doença, treinamento físico aeróbico, resistido, alongamento, relaxamento, entre outros, seguindo uma avaliação e intervenção individualizada, direcionada a disfunção (KRAEMER, 2024; COX, 2021).

Nos últimos tempos, a ciência vem atuando para melhorar a qualidade da assistência e ampliar o acesso a esta intervenção, avançando na tecnologia e transformado esta abordagem tradicional, introduzindo novos equipamentos e métodos com embasamento através de recursos tecnológicos que potencializam os resultados clínicos tanto na perspectiva ambulatorial quanto hospitalar.

Assim, diversos sistemas podem ser empregados na reabilitação de maneira isolada ou combinada, como o sistema de reabilitação manual que utiliza a assistência manual do terapeuta associado com equipamentos mecânicos; os sistemas de reabilitação robótica, que utiliza de equipamentos robóticos que aumentam o nível de assistência ao paciente, além de proporcionar monitorização contínua, feedback e registo de informações rápidas; sistemas de reabilitação assistidas por computadores, celulares, tablets, óculos de realidade virtual ou televisão, que utilizam sistemas computadorizados, aplicativos ou software para prescrição, sendo a telemedicina e o monitoramento remoto, os mais descritos na literatura para a reabilitação cardiorrespiratória (ZAREE, 2023).

Telemedicina e Telessaúde: A pandemia de COVID-19 acelerou a adoção de tecnologias de telemedicina e telessaúde na reabilitação cardiorrespiratória. Segundo um estudo publicado por Gallegos-Rejas *et al.* (2024), programas de reabilitação cardíaca remota são tão eficazes quanto os



presenciais em termos de melhora na capacidade funcional, na redução de eventos cardiovasculares e na diminuição de custos à saúde pública.

Monitoramento Remoto: Dispositivos de monitoramento contínuo, como os wearables, têm sido incorporados nos programas de reabilitação, permitindo uma análise detalhada e em tempo real de parâmetros fisiológicos (GALLEGOS-REJAS *et al.*, 2024), o uso desses dispositivos melhora a detecção precoce de complicações e ajusta as intervenções de forma mais precisa. Além disso, o uso de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina tem permitido a personalização dos programas de reabilitação com base em dados individuais, oferecendo uma abordagem mais precisa e ajustada às necessidades específicas de cada paciente. Ferramentas de IA podem analisar dados de grandes populações para prever riscos e otimizar intervenções, como discutido em publicações recentes na *The Lancet Digital Health* (LEE *et al.*, 2023). Essas inovações têm o potencial de transformar a reabilitação cardiorrespiratória, oferecendo tratamentos mais eficazes e uma monitorização mais rigorosa.

No entanto, apesar dos avanços, ainda existem desafios e lacunas a serem preenchidas, tais como a implementação em escala, personalização do tratamento e a especialização dos profissionais que estarão no campo para conduzir, ensinar e manusear as tecnologias. Assim, este capítulo visa analisar os avanços tecnológicos da reabilitação cardiorrespiratória ambientada no hospital ao mostrar o que já está disponível e o que ainda deve ser pesquisado.

2 TECNOLOGIA EM REABILITAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA: AVANÇOS E LACUNAS INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

2.1 Contextualização do uso de tecnologias na avaliação cardiorrespiratória

A avaliação cardiorrespiratória é primordial e fundamental para a realização de uma reabilitação cardiorrespiratória eficaz e segura. Por meio dessa etapa é possível estratificar o risco do paciente e realmente indicar a fase adequada de reabilitação (CARVALHO, *de et al.*, 2020). Além disso, por meio da avaliação pode-se detectar ou prever possíveis eventos cardiorrespiratórios ou condições de adoecimento antes mesmo do seu aparecimento (AKER *et al.*, 2023). Nessa avaliação é possível identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiorrespiratórias (KARWA *et al.*, 2024).



Desta forma, a avaliação cardiorrespiratória deve ser realizada desde indivíduos saudáveis, como naqueles que possuem fatores de risco e também nos já acometidos por doenças cardiorrespiratórias. Assim, a avaliação dos indivíduos saudáveis irá atuar na predição de futuros eventos cardiorrespiratórios ou declínio da capacidade cardiorrespiratória. Enquanto, que para os pacientes essa irá atuar no diagnóstico, estratificação de risco, suporte e tratamento das doenças já instaladas (DC *et al.*, 2014). Portanto, essa etapa é essencial e deve ser feita de forma criteriosa.

Diante dos diversos aspectos que abrangem a saúde cardiorrespiratória e de sua complexidade frente a interação dos sistemas cardiovascular, pulmonar e muscular, realizar a avaliação é desafiador (SUE E WASSERMAN, 1991). Nesse sentido, para auxiliar nesse desafio, o uso de tecnologias e suas aplicações apresenta-se crescente, atuando como ferramentas facilitadoras no processo de avaliação da saúde cardiorrespiratória (WILLIAMS *et al.*, 2023).

O uso de tecnologias na saúde, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é definido como “aplicação de conhecimentos e habilidades organizados na forma de dispositivos, medicamentos, vacinas, procedimentos e sistemas desenvolvidos para resolver um problema de saúde e melhorar a qualidade de vida”. Sabe-se que a tecnologia pode ser empregada por diversas formas como por exemplo por meio de realidade virtual, sensores vestíveis (*i.a.*, *wearables*), inteligência artificial, ferramentas de monitoramento, plataformas e softwares (WHO, 2021). Muitos estudos já confirmaram a aplicabilidade e a confiabilidade dessas tecnologias na avaliação da saúde cardiorrespiratória, bem como na reabilitação cardiorrespiratória.

Sabendo que a avaliação da saúde cardiorrespiratória envolve o sistema cardiovascular, o pulmonar e conseqüentemente o muscular, devido ao funcionamento integrado desses sistemas, existe vários aspectos a serem verificados, inicialmente os sinais vitais como mensuração da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), saturação de oxigênio (SpO₂) e temperatura corporal. Além de avaliar os sistemas em relação a anatomia e função como por exemplo a análise eletrocardiográfica ou análise da variabilidade da frequência cardíaca. Adicionalmente, pode ser realizada a avaliação funcional por meio de testes de esforço ou testes de capacidade de exercício.

2.2 Avanços na tecnologia nos instrumentos de avaliação cardiorrespiratória

2.2.1 Uso de sensores vestíveis



Os sensores vestíveis ou *wearables*, são dispositivos que podem ser utilizados como vestimenta durante o dia a dia e que mensuram diversos índices de saúde. Esses dispositivos podem ser classificados conforme seu tamanho, como macro (camisetas, cintas) ou micro (em torno de 10 cm, como os sensores de ouvido e adesivos); ou em relação a sua aplicabilidade, como para atividades de exercício (fitness) ou esporte e para intervenções ou avaliações médicas (relacionado a doenças) (DIAS E CUNHA, 2018). Assim, existem uma infinidade de modelos e marcas, cujos muitos estudos realizam sua validação e comprovação.

Esses sensores são capazes de mensurar diversos sinais vitais referente a informações valiosas da saúde cardiorrespiratória. Dentre os sensores destacam-se o eletrocardiograma (ECG), a fotopletismografia (PPG), o sismocardiografia (SCG), o balistocardiografia (BCG) e o acelerômetro (HUGHES *et al.*, 2023).

O ECG mensura a atividade elétrica do coração, pode avaliado por meio de relógios, adesivos, cintas ou vestes, que são úteis para monitorar e detectar diversas doenças cardiovasculares, como alterações isquêmicas ou arritmicas. Além disso, o instrumento realiza uma avaliação detalhada das ondas P, Q, R, S e T, permite o diagnóstico precoce de infarto do miocárdio, bradicardia, taquicardia, arritmias malignas dentre outras doenças cardiovasculares. Além do diagnóstico, é possível monitorizar os pacientes durante a reabilitação cardiorrespiratória com objetivo garantir a segurança do paciente (HUGHES *et al.*, 2023).

A PPG é uma técnica óptica que detecta a alteração de volume sanguíneo periférico por meio da onda de pulso, os dispositivos disponíveis são relógios de pulso, bracelete, óculos, faixa de cabelo, anel (sensor de dedo). Esses podem mensurar inúmeras informações como a FC, o ritmo cardíaco, e a PA (HUGHES *et al.*, 2023). Informações referentes ao sistema cardiovascular que possui relação com outras variáveis como débito cardíaco, resistência vascular periférica, volume e viscosidade do sangue e elasticidade vascular (DIAS E CUNHA, 2018). Além de informação sobre a saturação de oxigênio, referente ao sistema respiratório.

A SCG é o registro da vibração por meio da parede torácica por meio de um acelerômetro ou giroscópio, posicionados no esterno, por meio de adesivos, cinta por exemplo (WILLIAMS *et al.*, 2023). Esses mensuram a FC, a PA e o ritmo cardíaco (por meio da variabilidade da FC -VCF, que é



um índice preditor de doenças que afetam o sistema nervoso autônomo cardíaco, além de predizer outras comorbidades) (DIAS E CUNHA, 2018).

A BCG é a representação gráfica dos movimentos do corpo que estão associados à contração cardíaca e ejeção de sangue e com a desaceleração do fluxo sanguíneo, recurso utilizado para mensurar a FC, por meio de relógio de pulso ou bracelete (HUGHES *et al.*, 2023). A avaliação da respiração pode ser feita por meio de dispositivos que captam o movimento torácico como sistemas de plestimografias, acelerômetros. Esses podem ser utilizados como adesivos, cintas ou vestis que mensuram a frequência respiratória (FR), e inferem o volume corrente (VC) e volume minuto (VE). Os acelerômetros são dispositivos que mensuram o movimento, seja biaxial ou triaxial, que inferem informações de nível de atividade física (NAF), número de passos, gasto energético, distância percorrida, e até informações sobre a qualidade do sono (DIAS E CUNHA, 2018).

Portanto, existem uma variedade de sensores que podem ser utilizados de forma simultânea com o objetivo de realizar uma avaliação integrada, referentes às informações do sistema cardiovascular (FC, PA, VCF), do sistema respiratório (FC, SpO₂, VC, VE), também do sistema muscular (NAF). Isso irá promover uma maior segurança e assistência durante a avaliação, e como consequência poderá garantir uma maior eficácia e segurança da reabilitação cardiorrespiratória.

2.2.3 Uso da realidade virtual

A realidade virtual (RV) é a utilização de um ambiente virtual (que simula a realidade) por meio do usuário ou paciente e um dispositivo ou interface. Ou seja, é a relação entre o homem e máquina, essa máquina pode ser um smartphone, tablet, notebook, videogame, óculos de realidade aumentada, dentre outros. Esse ambiente criado proporciona uma maior interação entre o paciente e a atividade desejada, que resulta em estímulos positivos e consequentemente diversão e prazer ao executar a atividade (FRADE, VANELLI e REIS, 2022).

O uso da RV como uma ferramenta de avaliação cardiorrespiratória ainda é escasso, frente a sua relevância já comprovada cientificamente no campo da reabilitação cardiorrespiratória. Porém, essa ferramenta está sendo utilizada como geração de um cenário que irá estimular a realização de um determinado exercício. Dentre os estudos realizados, destacam-se o uso de óculos de realidade aumentada, ambiente de imersão 3D e projeção em telão do ambiente simulado. Esses são associados



a testes de exercício como em cicloergômetro de membros inferiores, esteira ergométrica ou mesmo a execução de marcha estacionária (FRADE *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2016; RUTKOWSKI *et al.*, 2021). A partir da realização do teste o terapeuta avalia as respostas do indivíduo, em relação a sua performance frente a atividade realizada e as respostas cardiovasculares ao estresse gerado pelo exercício.

2.2.4 Uso de inteligência artificial

Inteligência artificial (IA) é uma tecnologia que permite às máquinas imitarem tarefas humanas complexas, por meio de criação de algoritmos (definição). A IA possui algumas categorias, por meio de modelos matemáticos de regressão. O uso dessa tecnologia apresenta crescente aplicação na área da saúde, bem como uma ferramenta de detecção precoce de doenças cardiorrespiratórias (ZARGARZADEH *et al.*, 2023).

Assim, a IA pode ser utilizada em associação aos sensores vestíveis que mensuram os sinais biológicos e por meio dos algoritmos, ela pode detectar possíveis alterações na saúde (LI *et al.*, 2017). Desde eventos inflamatórios iniciais, por meio de alteração do padrão respiratório, por exemplo, como também por alterações de variáveis já estabelecidas na literatura, como alterações da VFC (DIAS E CUNHA, 2018). Além de relacionar dados de diferentes sistemas (cardiovascular, respiratório e muscular) e extrair informações complexas referentes ao sistema cardiorrespiratório.

Existem estudos que utilizam os diversos sensores vestíveis que mensuram dados biológicos como FC, VFC, FC, VE, VC, NAF durante as atividades de vida diária, fora do ambiente laboratorial. Esses dados servem como dados de entrada (*inputs*) para o desenvolvimento de algoritmos de predição para índices da saúde cardiorrespiratória. Dentre eles, destacam-se a aptidão aeróbia e a potência aeróbia avaliados tradicionalmente por meio do consumo de oxigênio, referentes a informações que predizem morbidade e mortalidade desde em indivíduos saudáveis e em indivíduos doenças crônicas não transmissíveis (ALTINI *et al.*, 2016; BELTRAME, T *et al.*, 2017; BELTRAME E HUGHSON, 2017; FRADE *et al.*, 2023).

2.3 Desafios e Oportunidades futuras

2.3.1 Limitações do uso das tecnologias na avaliação cardiorrespiratória



Apesar da quantidade de estudos que comprovam a eficácia e segurança do uso de sensores vestíveis, RV e IA como ferramentas de avaliação da saúde cardiorrespiratória, ainda existem alguns questionamentos e limitações. Por se tratar de algo tão tecnológico, existe um custo financeiro envolvido que limita acessibilidade para a população geral, especialmente no Brasil como um país em desenvolvimento. Além disso, existem limitações em relação ao desenvolvimento dos equipamentos e IA (viés de algorítmico). E por fim, algumas limitações referentes aos profissionais, com a privacidade e segurança dos dados, responsabilidade e transparência, normas de supervisão e regulação do uso das tecnologias. Adicionalmente as barreiras dos próprios pacientes como escolaridade digital, consentimento informado e autonomia (HUGHES *et al.*, 2023).

2.3.2 Considerações gerais e perspectivas futuras

Portanto, o uso de tecnologias como os sensores vestíveis, a realidade virtual e técnicas de inteligência artificial já fazem parte da avaliação cardiorrespiratória. Essas possuem um papel importante e complementar ao papel executado pelo profissional da área da saúde. Apesar de suas limitações, seu crescimento e expansão são promissores frente à complexidade do corpo humano, em especial do sistema cardiorrespiratório e também das necessidades do mundo atual.

3 TECNOLOGIA EM REABILITAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA: AVANÇOS E LACUNAS NO AMBIENTE AMBULATORIAL

3.1 Contextualização do uso da tecnologia na Reabilitação Cardiorrespiratória, no ambiente Ambulatorial

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que indivíduos atinjam um mínimo de 150 minutos de atividade aeróbica moderada semanalmente para serem considerados ativos fisicamente, porém, as doenças cardiopulmonares estão associadas ao baixo nível de atividade física, comportamento sedentário, com pior funcionalidade, baixa tolerância ao exercício (ou seja, capacidade aeróbica), bem como prejuízo força muscular, e esta condição é considerado um dos maiores problemas do século XXI (KAMINSKY *et al.*, 2017), impactando na morbimortalidade dessa população.



Como já citado anteriormente, a reabilitação cardiorrespiratória vem com objetivo de minimizar esses prejuízos, porém, apesar dos inúmeros benefícios, uma pequena parcela da população elegível se beneficiam do programa (em média 5%), assim, a American Thoracic Society (ATS) e a European Respiratory Society (ERS), em 2015, realizaram uma publicação incentivando novos modelos baseados em evidência, que envolvem diferentes níveis tecnológicos na reabilitação cardiopulmonar, visando melhorar a aderência ao tratamento, o acesso, a qualidade na monitorização e prescrição individualizada (HOLLAND *et al.*, 2021).

E, em 2021 a ATS (HOLLAND *et al.*, 2021) trouxe as recomendações relacionadas à reabilitação moderna, sendo a centralizada (executada nos centros especializados), com mais atrativos para aumentar a adesão do paciente, ou descentralizada (fora dos centros especializados), aplicando modelos em diversos ambientes como domiciliares ou na comunidade, com diferentes níveis tecnológicos (como alto, médio e baixo custo) e variadas interações (presencial, a distância, síncrona, assíncrona ou híbrida). Considerando estas possibilidades, abaixo serão descritas as principais evidências científicas sobre os principais avanços na tecnologia da reabilitação cardiorrespiratória no ambiente ambulatorial.

3.2 Avanços na tecnologia da reabilitação cardiorrespiratória ambulatorial

3.2.1 Telerreabilitação

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a telessaúde é definida como o uso das tecnologias de comunicação e informação para a oferta de serviços de saúde, conhecimentos em saúde e a troca de informações sobre diagnóstico e terapias de forma remota (WHO, 2022). Ofertar a reabilitação de forma remota pode abordar dois aspectos, o aumento das oportunidades de reabilitação cardiopulmonar para pessoas em comunidades distantes ou vulneráveis, bem como aumentar a aderência a estes programas (BEATTY *et al.*, 2023; HANSEN *et al.*, 2020).

Didaticamente, os modelos de reabilitação por telessaúde se dividem em três modelos, um utilizando tecnologias síncronas, como teleconferências e telemonitorização (HANSEN *et al.*, 2020), outra usando tecnologias assíncronas, como educação em saúde ofertado por sistemas de mensagens e aplicativos ou mista que envolve os dois modelos citados. Em reabilitação cardiopulmonar, poucos estudos utilizaram metodologias síncronas (BONNEVIE *et al.*, 2020; CHONG *et al.*, 2021). Nas metodologias assíncronas, como mensagens e aplicativos de celular, algumas barreiras foram encontradas, como a não-familiaridade com a tecnologia e a dificuldade



de acesso a internet. Em contraste, alguns facilitadores que favoreceram, em especial, a adesão ao autocuidado e à atividade física foram a personalização e os aplicativos que gameficaram a experiência, com a inclusão de comparação com outros usuários, a presença de troféus para quando atingem objetivos e diferentes níveis de dificuldade (TADAS *et al.*, 2020).

Fortalecendo ainda mais este conceito positivo da telerreabilitação, um ensaio clínico randomizado e controlado (da SILVA *et al.*, 2023), realizado durante a pandemia da COVID-19 em que foi necessário o distanciamento social, avaliou o efeito da telerreabilitação cardiorrespiratória em pacientes pós hospitalização por COVID-19 e os resultados mostraram que a telerreabilitação melhorou significativamente a capacidade ao exercício, qualidade de vida e consumo máximo de oxigênio quando comparado ao grupo controle. Além disso, resultados dessas recentes revisões sistemáticas (BONNEVIE *et al.*, 2021; BOURAGHI *et al.*, 2023) mostraram que não houve vantagens na telerreabilitação frente a reabilitação tradicional presencial, mas que comparado a não realizar reabilitação, houve benefícios, em especial na tolerância ao exercício e qualidade de vida.

Dessa forma, a escolha por reabilitação presencial ou telereabilitação estaria mais relacionada às necessidades e preferências dos pacientes do que propriamente nos resultados. Além disso, a escolha dos pacientes que idealmente se beneficiariam mais pode estar relacionada à segurança, sendo que pacientes de alto risco teriam uma prioridade em atendimentos presenciais. Ao mesmo tempo, pessoas com dificuldade de locomover-se até o centro de reabilitação (seja por problemas motores, mas também por dificuldades na visão ou audição), ou ainda, pessoas que moram em regiões remotas, ou socialmente vulneráveis, talvez sejam aquelas que mais se beneficiariam, desde que tenham acesso a tecnologia e a internet.

Apesar de promissora, a telerreabilitação ainda precisa ser melhor investigada, e as prioridades de pesquisa são identificar as populações que mais se beneficiam, encontrar estratégias para promover equidade de acesso à telereabilitação, e identificar quais desfechos são mais bem abordados por cada tipo de tecnologia (BEATTY *et al.*, 2023).

3.2.2 Realidade Virtual (RV)

Realidade Virtual (RV) é uma tecnologia em que o paciente recebe estímulo visual e auditivo originados em computadores, televisores, tablets ou óculos, gerando um ambiente virtual em que o paciente é transportado, podendo interagir, como se fizesse parte da cena. A ferramenta de



realidade virtual (RV) para como um meio de reabilitação vêm sendo discutida na literatura científica, para que melhore os resultados clínicos, como também para aumentar a adesão e motivação nos programas de reabilitação, uma vez que pode transformar atividades repetitivas e monótonas em atividades engajadoras e motivantes, bem como promover mudança no foco de atenção do paciente para algo positivo, ao invés de nos sintomas limitantes como dispneia e fadiga (COLOMBO *et al.*, 2022).

Essa tecnologia tem se mostrado promissora na reabilitação em outras áreas da saúde, mas ainda está em crescimento no que se refere à reabilitação cardiopulmonar. Uma revisão sistemática sobre o uso da robótica na reabilitação cardíaca encontrou diferentes sistemas robóticos: sistema Lokomat®, Motomed Letto/Thera Trainer Tigo®, BEAR® e Myosuit®. Foi descoberto que intervenções que incluíram o uso destas tecnologias de assistência robótica melhoraram a capacidade de exercício, consumo máximo de oxigênio, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, qualidade de vida e funcionalidade em pessoas com doenças cardíacas. Outros benefícios descritos para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram a redução da ansiedade e melhorar a capacidade funcional ao simular cenários que promovem a mobilidade de forma segura e controlada (SMITH *et al.*, 2023).

Além disso, alguns estudos trazem a importância da inteligência artificial associada a RV no quesito de planejamento da reabilitação cardíaca, ao registrar e analisar a resposta fisiológica do indivíduo frente ao treinamento físico, associada a idade, sexo e hábitos de vida e, transformar estas informações em algoritmo, para prever possíveis eventos adversos e resposta à intervenção futuros, potencializando ainda mais a prescrição individualizada (SOTIRAKOS *et al.*, 2021).

3.2.3 Gameterapia na reabilitação cardiorrespiratória

Gameterapia é uma estratégia que se utilizam de “jogos sérios” (do inglês *serious games*), ou seja, programas criados com base em teoria dos jogos, mas com o propósito de promover mudanças em comportamentos relacionados à saúde (Ex. nível de atividade física) ou ainda melhora na condição de saúde dos indivíduos. São exemplos a utilização de XBOX® One (Microsoft) junto do seu acessório Kinect®, o console Nintendo Wii®, ou ainda, programas e consoles específicos para reabilitação.

Na reabilitação cardiorrespiratória, no ambiente ambulatorial, ainda é escasso os estudos que abordam a RV, porém benefícios já foram constatados em pacientes com doença cardíaca



isquêmica, com melhora a fadiga, a capacidade aeróbica, depressão e qualidade de vida (GARCÍA-BRAVO *et al.*, 2020). Além de relatos de satisfação positiva e melhora da adesão ao tratamento. Em recentes metanálises (WANG *et al.*, 2020; CHAI *et al.*, 2023), foi verificado também benefícios na DPOC, com melhora clinicamente importante na tolerância ao exercício (teste de caminhada de seis minutos), na qualidade de vida, com diminuição de sintomas como ansiedade e depressão. Além disso, também se apresentou como seguro e aumentou a aderência a curto-prazo aos programas de reabilitação pulmonar.

3.2.4 Reabilitação cardiorrespiratória utilizando recursos mínimos tecnológicos

Programas de reabilitação cardiorrespiratória utilizando equipamentos mínimos podem ser uma alternativa adequada em cenários onde o acesso é restrito a equipamentos de alto nível tecnológico, com alto custo, expandindo assim, o acesso em todo o mundo, particularmente em áreas rurais e remotas e em países em desenvolvimento.

Uma meta- análise publicada recentemente (CHENG *et al.*, 2023), comparou o efeito do reabilitação convencional *versus* o programa de reabilitação utilizando mínimos recursos na DPOC e os resultados mostraram que ambos os programas melhoraram a capacidade física, sem diferença entre eles, porém o programa utilizando mínimos recursos tecnológicos foi superior na variável qualidade de vida, sendo concluído que eles são comparáveis aos programas convencionais, em cenários onde o acesso à tecnologia é restrito (CHENG *et al.*, 2023).

3.3 Desafios e Oportunidades futuras

Ainda que os estudos tenham mostrado que os avanços na tecnologia em reabilitação cardiorrespiratória que tem suas vantagens, o tema ainda está em crescimento e tem os seus desafios (BOURAGHI *et al.*, 2023; PATSAKI *et al.*, 2023):

1. Pequeno número de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre a reabilitação cardiorrespiratória, utilizando recursos mínimos, ou sobre a telerreabilitação em diferentes doenças cardiorrespiratórias, além de ausência de um follow up pós- intervenções.
2. Ausência de padronização quanto ao uso de diferentes tipos, duração e modalidade da telereabilitação, incluindo níveis tecnológicos avançados que são inacessíveis.
3. Alguns recursos tecnológicos têm altos preços, restringindo o acesso e a disponibilidade.



4. É comum os pacientes com doenças cardiorrespiratórias apresentarem hipersecreção pulmonar e isto precisa ser também tratado durante as sessões de reabilitação, porém, ainda não há evidência científica quanto às estratégias mais adequadas.

5. A literatura ainda é incipiente quanto às estratégias de avaliação e intervenção nutricional e psicológica na abordagem destes modelos alternativos de reabilitação cardiopulmonar.

4 TECNOLOGIA EM REABILITAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA: AVANÇOS E LACUNAS NO AMBIENTE HOSPITALAR

4.1 Contextualização do uso da tecnologia na Reabilitação Cardiorrespiratória, no ambiente Hospitalar

A reabilitação intra-hospitalar é ampla, considerando os diversos aspectos que influenciam a condição clínica do paciente, como as doenças prévias, procedimentos invasivos e não invasivos realizados, causa, tempo e complicações durante a internação, além do tempo de imobilismo. Nesta amplitude, existem várias vertentes que denominam o termo reabilitação intra- hospitalar, dentre elas nós temos a reabilitação da ventilação pulmonar, que tem como marco o surto da poliomielite no século 19 e o desenvolvimento do primeiro ventilador pulmonar artificial, que até hoje, constantemente, vêm sendo aprimorada, garantindo resultados efetivos (SANTOS, et al. 2023). Além disso, a reabilitação física e funcional, que envolve a capacidade cardiorrespiratória, também vem ganhando destaque no ambiente hospitalar.

A história da reabilitação física e funcional, que envolve a capacidade cardiovascular em ambientes hospitalares, remete às décadas de 1960 e 1970, momento este de transição em que o tempo de permanência intra-hospitalar pós infarto do miocárdio (IAM) que anteriormente era em média de 21 dias, com orientações de repouso absoluto no leito; para a o início da implementação de programas de reabilitação cardíaca (KARSTEN, 2018), com base na primeira publicação das Diretrizes de reabilitação pós IAM (GODOY et al., 1997) e também com apoio, incentivo e recomendações da Organização Mundial da Saúde neste tema. Inicialmente, esses programas eram baseados em exercícios físicos supervisionados, com foco na prevenção de novos eventos cardiovasculares como trombose venosa profunda e embolia pulmonar, porém, neste período, ainda eram raras as pesquisas sobre o tema, e os resultados não traziam evidências quanto aos benefícios positivos destes programas (RAMI, 1995).



Em 1973, no XXIX Congresso Brasileiro de Cardiologia, foram publicados os primeiros resultados sobre a implementação do Instituto de Reabilitação Cardiovascular do Dante Pazzanese (São Paulo, Brasil) e isto foi um incentivo para o desenvolvimento de novas pesquisas sobre o tema, com crescimento exponencial na ciência e implementação destes programas até hoje (RAMI, 1995).

A reabilitação pulmonar intra-hospitalar é marcada na literatura no ano de 1959 (HAIMOVICI-HANES, N.; CALIN, G, 1959) sendo utilizado uma abordagem de estratégias educacionais durante a hospitalização por tuberculose, porém, ao longo das décadas seguintes, ela se expandiu em outras doenças pulmonares crônicas agudizadas como a como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) exacerbada ou mesmo agudas, como pneumonias virais.

Nas fases iniciais da história da reabilitação cardiopulmonar, os programas eram baseados nas experiências clínicas dos terapeutas, com baixo nível de evidência científica, utilizando para o monitoramento, avaliação e prescrição do programa somente instrumentos e recursos limitados, como o eletrocardiograma não portátil, verificação de sinais vitais por inspeção e palpação (RAMI, 1995).

Já na década de 1990, a introdução de equipamentos como bicicletas ergométricas, esteiras rolantes, faixas elásticas, oxímetros e esfigmomanômetros portáteis, marcaram a progressão tecnológica e científica na reabilitação intra hospitalar, proporcionando evidências científicas de desempenho cardiovascular durante os exercícios (KARSTEN, 2018).

A partir então dos anos 2000, com a digitalização e a miniaturização dos dispositivos médicos, começaram a surgir tecnologias mais sofisticadas, como os monitores de frequência cardíaca portáteis e os sistemas de telemetria, que permitiram uma supervisão mais precisa e em tempo real. Assim, a incorporação de tecnologias na reabilitação cardiorrespiratória hospitalar começou de forma tímida, mas se intensificou nas últimas décadas, especialmente com o avanço das ciências da computação e da engenharia biomédica.

Artigos recentes de alto nível de evidência, como o publicado no Journal of the American College of Cardiology (JACC), demonstrar que o uso dessas tecnologias está associado a uma melhora significativa nos desfechos clínicos, reduzindo a mortalidade e a taxa de reinternações (ANDERSON *et al.*, 2022).

Nos últimos dez anos, a revolução tecnológica na reabilitação cardiorrespiratória intra-hospitalar tem sido impulsionada por inovações como equipamentos de diversos níveis



tecnológicos, a realidade virtual (RV) e a inteligência artificial (IA). Já a telemedicina tem permitido que pacientes continuem suas sessões de reabilitação em casa, sob a supervisão remota de profissionais de saúde. A RV, por sua vez, está sendo utilizada para simular ambientes de exercício e promover maior engajamento dos pacientes, enquanto a IA está sendo explorada para a personalização de programas de reabilitação, com base em dados biométricos e históricos médicos.

4.2 Avanços na tecnologia da reabilitação cardiorrespiratória hospitalar

Vale ressaltar que as diretrizes brasileiras de mobilização precoce no ambiente hospitalar (AQUIM *et al.*, 2020) preconiza que o modelo seguro para executar a intervenção envolve condições clínicas do paciente, como a estabilidade hemodinâmica e respiratória, bem como a reserva nutricional e cardiovascular adequada para o modelo de intervenção proposto, além da dependência da tecnologia disponível, disponibilidade de profissionais aptos para a execução, engajamento multiprofissional, do paciente e seus familiares e por fim, o objetivo, a frequência, intensidade e duração da prescrição do programa.

4.2.1 Personalização com recursos de diversos níveis tecnológicos:

Estimulação elétrica funcional: como os pacientes hospitalizados com doenças cardiorrespiratórias, apresentam frequentemente perda de massa e força muscular, com piora da capacidade funcional, este recurso contribui para prevenir atrofia muscular e melhorar a força muscular, sendo comum a aplicação na musculatura abdominal, diafragmática, membros superiores e inferiores. Assim, este método é utilizado para pacientes com disfunção muscular grave, com incapacidade de contração ou para potencializar a contração muscular, sendo transmitido correntes elétricas de baixa intensidade para simular a passagem de um estímulo nervosa para o músculo esquelético, promovendo contração muscular de forma involuntária, porém ainda, os protocolos e ajustes do equipamento mais adequados são divergentes na literatura (ZENG *et al.*, 2024).

Equipamentos de transferência, ortostasia, auxiliares de marcha, entre outros: trata-se de equipamentos tecnológicos que tem como objetivo facilitar e otimizar a reabilitação, como cicloergômetro passivo, ativo assistido e ativo, guinchos para transferências que pode ser elétrico ou mecânico, sistemas robóticos de reabilitação da marcha que trabalha mobilidade e locomoção do paciente, como da Reha Technology®, Lokomat Pro®, Omega Plus®, Rehawalk®, G-EOS®,



G-Eol®, Lyra® entre outros, além de pranchas ortostáticas e equipamentos para treinamento muscular respiratório, como Power Breath® (AQUIM *et al.*, 2019).

4.2.2 Realidade Virtual/ plataforma de biofeedback no ambiente hospitalar:

Os principais estudos desenvolvidos sobre realidade virtual no ambiente hospitalar, na disfunções cardiorrespiratórias abordam pacientes com infecções pulmonares agudas, DPOC exacerbada, insuficiência cardíaca descompensada e pós cirurgia cardíaca, sendo os principais benefícios encontrados a redução no tempo de hospitalização, na pressão arterial, frequência cardíaca, melhora na qualidade vida, condição emocional/ psicológica, capacidade ao exercício e conhecimento/ auto manejo da doença (ABURUB *et al.*, 2024).

Um estudo publicado por Ribeiro *et al.* (2020) verificou o efeito de três diferentes protocolos de reabilitação hospitalar no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio. O primeiro foi o protocolo convencional foi composto por exercícios metabólicos, uso incentivadores respiratórios e ventilação mecânica não invasiva, o segundo foi mobilização precoce, associado aos exercícios respiratórios, exercícios ativos de membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII), sedestação, treinamento aeróbico com cicloergômetro e deambulação, já o terceiro incorporou a realidade virtual, sendo composto pelo uso de ventilação não invasiva, sedestação, treinamento aeróbico com cicloergômetro e exercícios de MMSS e MMII utilizando a RV (dois jogos de Nintendo Wii- jogos de “boxe” e “Corrida Básica”). Os resultados mostraram que comparado ao modelo tradicional, o protocolo RV apresentou menor tempo de internação ($p=0,03$) além de benefícios positivos na capacidade funcional, tolerância ao exercício, sensação de dispneia, da qualidade de vida, sendo considerada como segura e efetiva em pacientes hospitalizados por cirurgias cardíacas. Vale destacar também que tanto a reabilitação com RV quanto com mobilização precoce, apresentaram melhor modulação autonômica cardíaca, com melhor atividade simpática, comparada ao modelo tradicional, fortalecendo ainda mais o conceito.

4.2.3 Reabilitação cardiopulmonar e Inteligência artificial intra-hospitalar

O uso da inteligência artificial intra-hospitalar abriu caminhos para o monitoramento e precisão na prescrição da reabilitação cardíaca e pulmonar, associando abordagens de aprendizado tradicionais, com dados, recursos e métricas da saúde cardiorrespiratória, aptidão física, reabilitação e pré-habilitação; com o desenvolvimento de soluções baseadas em software (como aquelas baseadas em regressão logística, Redes Neurais Artificiais -RNAs e Máquinas de Vetores



de Suporte -SVMs), potencializando assim, os efeitos da intervenção (RAJA; LOUGHRAN; CAFFERY, 2023).

Assim, novas metodologias computacionais estão relacionadas particularmente ao desenvolvimento de técnicas de inteligência artificial para personalizar o planejamento da reabilitação, como por exemplo, modelos preditivos baseados em IA identificam previamente os fatores de risco pessoais, como idade e fatores de risco específicos, como biomarcadores sanguíneos e resposta cardiorrespiratória frente aos testes físicos e, em tempo real, ajusta a proposta da intervenção, trazendo uma resposta a essas intervenções mais específicas de forma dinâmica (GUPTA; BHATIA; KUMAR, 2023). Assim, os dados coletados e interpretados com a ajuda da IA podem ser empregados para analisar os diferentes padrões gerados em resposta à reabilitação, e soluções universais podem ser geradas para potencializar o efeito da intervenção (GOLBUS *et al.*, 2023).

NOROUZI *et al.* (2018) também destacou a aplicação da personificação humanoide, que é um tipo de aplicação em robôs ou equipamentos inteligentes que são dotados de características humanas, no processo da reabilitação cardiovascular. Neste modelo, há interações humano-agente, utilizando da associação da inteligência artificial com a aparência física dos agentes projetados para cenários específicos que transmitem essas informações aos humanos. Embora tenha sido demonstrado que esses sistemas podem aumentar a adesão e a motivação na reabilitação, as evidências no ambiente hospitalar continuam escassas, com restrições metodológicas que não permitem a generalização dos benefícios.

Por fim, a reabilitação cardiorrespiratória hospitalar está em desenvolvimento tecnológico sendo que os recursos promissores incluem a tecnologias digitais, personificação humanoide emergente, computação por métodos de IA, biomarcadores de saúde, segundo um espaço multifacetado. Os caminhos seguintes devem ser direcionados para projetos pilotos de curto e longo prazo para operacionalizar e validar tais inovações.

4.3 Desafios e Oportunidades futuras

A reabilitação cardiovascular utilizando alto nível tecnológico enfrenta diversos desafios, dentre eles:



1. **Integração e Interoperabilidade.**: Um dos principais desafios na adoção de novas tecnologias é a integração dos diferentes sistemas de saúde e a interoperabilidade entre dispositivos. Muitos hospitais ainda enfrentam dificuldades para conectar diferentes plataformas e dispositivos, o que limita o potencial das tecnologias em uso.

2. **Personalização do Tratamento:** Apesar dos avanços na IA, a personalização de programas de reabilitação ainda está em desenvolvimento. A capacidade de ajustar os programas com base em dados individualizados em tempo real ainda não é uma realidade em muitos centros hospitalares. Estudos sugerem que é necessário mais investimento em pesquisas que combinem IA com big data para alcançar um nível de personalização eficaz.

3. **Acessibilidade e Equidade:** Outro ponto crítico é a acessibilidade das tecnologias, especialmente em países de baixo e médio nível socioeconômico. A desigualdade no acesso às tecnologias de reabilitação cardiorrespiratória ainda é significativa, com muitas regiões não tendo acesso a tratamentos de ponta. Assim, a implementação de IA nos programas de reabilitação ainda enfrenta desafios, incluindo a acessibilidade dos profissionais de saúde, a necessidade de infraestrutura tecnológica adequada.

4. A literatura científica ainda é limitada em estudos que englobam diferentes tecnologias, como a IA ou o uso da robótica na reabilitação intra-hospitalar para pacientes com doenças cardiovasculares, além disso, são necessários estudos com tamanho amostral maior e com verificação dos efeitos por um período mais longo (ABURUB *et al.*, 2024).

5. O uso de alguns recursos tecnológicos, como a RV, exige necessidade de nível de cognição ou escolaridade mínimo, condição esta que não está presente em toda a população.

Apesar dos avanços, há desafios significativos que limitam a plena integração dessas tecnologias no ambiente hospitalar. Um dos principais desafios é a formação inadequada dos profissionais de saúde para operar e interpretar os dados gerados por essas tecnologias. Muitas vezes, as equipes médicas e de fisioterapia não têm o treinamento necessário para aproveitar ao máximo as ferramentas disponíveis, o que pode levar a subutilização ou uso inadequado dos recursos tecnológicos. Além disso, a integração dos dados dos dispositivos de reabilitação com os sistemas de registro eletrônico de saúde (RES) ainda é um problema em muitos hospitais, impedindo uma visão holística do paciente e dificultando a tomada de decisões baseadas em evidências.

Outro obstáculo é o custo elevado associado à aquisição e manutenção dessas tecnologias, o que pode limitar sua disponibilidade em hospitais de menor porte ou em regiões com menos recursos.



A literatura aponta que, embora as tecnologias possam reduzir custos a longo prazo, o investimento inicial ainda é uma barreira significativa (JIANG *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tecnologia tem transformado a reabilitação cardiorrespiratória, oferecendo novas ferramentas e abordagens que potencializam os resultados e ampliam o acesso ao tratamento. No entanto, a integração dessas tecnologias na reabilitação cardiorrespiratória tanto no ambiente hospitalar, quanto ambulatorial, ainda enfrenta desafios significativos, incluindo questões de interoperabilidade, personalização e equidade de acesso. O futuro da reabilitação cardiorrespiratória dependerá de avanços contínuos nesses aspectos, além de uma colaboração mais estreita entre pesquisadores, clínicos e desenvolvedores de tecnologia. Assim, será possível garantir que os benefícios dessas inovações alcancem todos os pacientes que delas necessitam.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABURUB, A. *et al.* The application of robotics in cardiac rehabilitation: A systematic review. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 60, n. 7, p. 1161, 2024.

AKER, A. *et al.* Cardiorespiratory Fitness and Risk of Cardiovascular Events and Mortality in Middle Age Patients without Known Cardiovascular Disease. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 22, 1 nov. 2023.

ALTINI, M. *et al.* Cardiorespiratory fitness estimation using wearable sensors: Laboratory and free-living analysis of context-specific submaximal heart rates. **Journal of Applied Physiology**, v. 120, n. 9, p. 1082–1096, 2016.

ANDERSON, L., *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v.70(8),p 1116-1126, 2022.

AQUIM, EE *et al.* Diretrizes brasileiras para mobilização precoce em unidade de terapia intensiva. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 31, n. 4, 2019.



BEATTY, A. L. *et al.* A New Era in cardiac rehabilitation delivery: Research gaps, questions, strategies, and priorities. **Circulation**, v. 147, n. 3, p. 254–266, 2023.

BELTRAME, T. *et al.* Prediction of oxygen uptake dynamics by machine learning analysis of wearable sensors during activities of daily living. **Scientific Reports**, v. 7, p. 45738, abr. 2017.

BELTRAME, T.; HUGHSON, R. L. Aerobic system analysis based on oxygen uptake and hip acceleration during random over-ground walking activities. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 312, n. 1, 2017.

BELTRAME, THOMAS *et al.* Extracting aerobic system dynamics during unsupervised activities of daily living using wearable sensor machine learning models. **Journal of Applied Physiology**, p. jap.00299.2017, jun. 2017.

BONNEVIE, T. *et al.* Advanced telehealth technology improves home-based exercise therapy for people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. **Journal of physiotherapy**, v. 67, n. 1, p. 27–40, 2021.

BOURAGHI, H. *et al.* Virtual reality and cardiac diseases: A systematic review of applications and effects. **Journal of healthcare engineering**, v. 2023, n. 1, 2023.

CARVALHO, T. DE *et al.* Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 943, 1 maio 2020.

CHAI, X.; WU, L.; HE, Z. Effects of virtual reality-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. **Medicine**, v. 102, n. 52, p. e36702, 2023.

CHENG, S. W. M. *et al.* Pulmonary rehabilitation using minimal equipment for people with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. **Physical therapy**, v. 103, n. 5, 2023.

CHONG, M. S. *et al.* Effectiveness of technology-assisted cardiac rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. **International journal of nursing studies**, v. 124, n. 104087, p. 104087, 2021.



COLOMBO, V.; ALIVERTI, A.; SACCO, M. Virtual reality for COPD rehabilitation: a technological perspective. **Pulmonology**, v. 28, n. 2, p. 119–133, 2022.

COX, N. S. et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. **The Cochrane library**, v. 2021, n. 1, 2021.

DA SILVA, M. M. C. et al. Effects of a cardiopulmonary telerehabilitation using functional exercises in individuals after COVID-19 hospital discharge: A randomized controlled trial. **Journal of telemedicine and telecare**, p. 1357633X231188394, 2023.

DC, G. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 129, n. 25 Suppl 2, 24 jun. 2014.

DIAS, D.; CUNHA, J. P. S. Wearable Health Devices-Vital Sign Monitoring, Systems and Technologies. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 18, n. 8, 1 ago. 2018.

FRADE, M. C. M. *et al.* Toward characterizing cardiovascular fitness using machine learning based on unobtrusive data. **PloS one**, v. 18, n. 3, 1 mar. 2023.

FRADE, M. C. M.; VANELLI, R. P. B.; REIS, I. M. M. DOS. Realidade virtual aplicada à reabilitação pulmonar. **Profisio: Programa de Atualização em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória: Ciclo 9: Volume 1**, 2022.

FRADE, M. *et al.* Reproducibility and Validity of the 6-Minute Stationary Walk Test Associated With Virtual Reality in Subjects With COPD. **Respiratory care**, v. 64, n. 4, p. 425–433, 1 abr. 2019.

GALLEGOS-REJAS, V. M. et al. Key features in telehealth-delivered cardiac rehabilitation required to optimize cardiovascular health in coronary heart disease: a systematic review and realist synthesis. **European heart journal**. Digital health, 2024.

GARCÍA-BRAVO, S. et al. Effects of virtual reality on cardiac rehabilitation programs for ischemic heart disease: A randomized pilot clinical trial. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 22, p. 8472, 2020.



GODY, M Bellini A.J., Passaro L. C. et al et al. I consenso Nacional de reabilitação cardiovascular. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 69, n. 4, p. 267–291, 1997.

GUPTA, M.; KUMAR, P. Aprendizado de máquina, tecnologias de inteligência artificial e reabilitação. Em: Ferramentas de intervenção modernas para reabilitação. [sl] Elsevier, 2023. p. 135–152.

HAIMOVICI-HANES, N.; CALIN, G. A educação, reeducação e readaptação ao trabalho, durante a hospitalização, dos tuberculóticos extrapulmonares. **Archives des maladies professionnelles de medecine du travail et de securité sociale** , v. 548–551, 1959.

HANSEN, H. et al. Supervised pulmonary tele-rehabilitation versus pulmonary rehabilitation in severe COPD: a randomised multicentre trial. **Thorax**, v. 75, n. 5, p. 413–421, 2020.

HOLLAND, A. E. et al. Defining modern pulmonary rehabilitation. An official American thoracic society workshop report. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 18, n. 5, p. e12–e29, 2021.

HUGHES, A. *et al.* Wearable Devices in Cardiovascular Medicine. **Circulation Research**, v. 132, n. 5, p. 652–670, 3 mar. 2023.

JIANG, X.; MING, W.-K.; YOU, J. H. S. The cost-effectiveness of digital health interventions on the management of cardiovascular diseases: Systematic review. **Journal of medical internet research**, v. 21, n. 6, p. e13166, 2019.

KAMINSKY, L. A. et al. Assessing physical activity as a core component in cardiac rehabilitation: A position statement of the American Association of cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. **Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention**, v. 36, n. 4, p. 217–229, 2016.

KARSTEN, M. Reabilitação (e fisioterapia) cardiovascular no Brasil. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 25, n. 1, p. 1–2, 2018.

KARWA, V. *et al.* Optimizing Cardiovascular Health: A Comprehensive Review of Risk Assessment Strategies for Primary Prevention. **Cureus**, v. 16, n. 8, 6 ago. 2024.

KRAEMER, R. et al. Avaliação de diversidades funcionais em pacientes com asma, DPOC, sobreposição asma-DPOC e fibrose cística (FC). **PloS one** , v. 19, n. 2, p. e0292270, 2024



LEE, R., YANG, X., HUANG, L., CHEN, S. Artificial intelligence in chronic disease management: current status and future perspectives. **The Lancet Digital Health**, v.5 n.1, p. e12-e23, 2023.

LI, X. *et al.* Digital Health: Tracking Physiomes and Activity Using Wearable Biosensors Reveals Useful Health-Related Information. **PLoS Biology**, v. 15, n. 1, p. 1–30, jan. 2017.

LIU, W. *et al.* Reproducibility and Validity of the 6-Minute Walk Test Using the Gait Real-Time Analysis Interactive Lab in Patients with COPD and Healthy Elderly. **PloS one**, v. 11, n. 9, 1 set. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030[recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

NISHIO, R. *et al.* Effects of remote cardiac rehabilitation using wearable devices with and without weekly online coaching in patients with coronary artery disease: J-CARP FIT study. **European journal of preventive cardiology**, 2024.

NOROUZI, N. *et al.* Uma pesquisa sistemática de 15 anos de estudos de usuários publicados na conferência de agentes virtuais inteligentes. Anais da 18ª Conferência Internacional sobre Agentes Virtuais Inteligentes. **Anais**. Nova York, NY, EUA: ACM, 2018

PATSAKI, I. *et al.* Benefits from incorporating virtual reality in Pulmonary Rehabilitation of COPD patients: A systematic review and meta-analysis. **Advances in respiratory medicine**, v. 91, n. 4, p. 324–336, 2023.

RAJA, MA; LOUGHRAN, R.; CAFFERY, FM Uma revisão de aplicações de inteligência artificial em reabilitação cardiorrespiratória. **Informática em medicina desbloqueada**, v. 41, n. 101327, p. 101327, 2023.

RAMI J.A.V., Montero J.M. Rehabilitation cardiac: evolucion historica y situacion actual. **Revista Esponhola Cardiologia**, 1-7, 1995.



RIBEIRO, B. C. et al. Different physiotherapy protocols after coronary artery bypass graft surgery: A randomized controlled trial. **Physiotherapy research international: the journal for researchers and clinicians in physical therapy**, v. 26, n. 1, p. e1882, 2020.

RUTKOWSKI, S. *et al.* Immersive Virtual Reality Influences Physiologic Responses to Submaximal Exercise: A Randomized, Crossover Trial. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 702266, 30 set. 2021.

SANTOS L. B., et al. Mechanical ventilation: a narrative and historic literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 2, p.7388-7400, mar./apr., 2023

SMITH, A. D., Jones, M. E., & Williams, P. Virtual reality in pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial. **European Respiratory Journal**, v.61, n.2, p.2101012, 2023.

SOTIRAKOS, S. et al. Harnessing artificial intelligence in cardiac rehabilitation, a systematic review. **Future cardiology**, v. 18, n. 2, p. 154–164, 2021.

SUE, D. Y.; WASSERMAN, K. Impact of integrative cardiopulmonary exercise testing on clinical decision making. **Chest**, v. 99, n. 4, p. 981–992, 1991.

TADAS, S.; COYLE, D. Barriers to and facilitators of technology in cardiac rehabilitation and self-management: Systematic qualitative grounded theory review. **Journal of medical internet research**, v. 22, n. 11, p. e18025, 2020.

WANG, Y.-Q. et al. Active video games as an adjunct to pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 99, n. 5, p. 372–380, 2020.

WHO. Global strategy on digital health 2020-2025. 2021.

WILLIAMS, G. J. *et al.* Wearable technology and the cardiovascular system: the future of patient assessment. **The Lancet Digital Health**, v. 5, n. 7, p. e467–e476, 1 jul. 2023.

ZAREE, A. et al. Cardiac rehabilitation in the modern era: Optimizing recovery and reducing recurrence. **Cureus**, v. 15, n. 9, p. e46006, 2023.

ZARGARZADEH, A. *et al.* Artificial intelligence in cardiovascular medicine: An updated review of the literature. **Journal of Cardiovascular and Thoracic Research**, v. 15, n. 4, p. 204, 2023.

ZENG, R. *et al.* The effect of functional electrical stimulation of the legs on cardiopulmonary function and quality of life in patients with chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. **SAGE open medicine**, v. 12, p. 20503121241245003, 2024.



INTRODUÇÃO À BIOIMPRESSÃO 3D NA ENGENHARIA TECIDUAL: FUNDAMENTOS E APLICAÇÕES

An Introduction to 3D Bioprinting in Tissue Engineering: Fundamentals and Applications

RESUMO

A engenharia tecidual tem avançado significativamente nos últimos anos. É dedicada ao desenvolvimento de tecidos artificiais que mimetizam as propriedades do tecido original para reparação e/ou substituição de órgãos e tecidos danificados. Porém, as técnicas convencionais de biofabricação frequentemente apresentam resultados limitados de sucesso na criação de tecidos com maior complexidade. Desta forma, a bioimpressão 3D surge como uma tecnologia inovadora com potencial para superar os atuais desafios. O conceito básico da bioimpressão 3D é a possibilidade de gerar estruturas tridimensionais biológicas individualizadas combinando materiais biocompatíveis com células vivas. Desta forma, pode ser uma alternativa eficaz e inovadora para lesões e doenças que afetam os diferentes tecidos, uma solução à escassez de órgãos doados e questões relacionadas à rejeição. Este capítulo visa oferecer uma análise introdutória abrangente acerca das tecnologias de bioimpressão 3D e abordar os fundamentos básicos de cada etapa do processo. Exploramos as técnicas mais utilizadas na bioimpressão 3D para a produção de implantes de tecido e regeneração. Discutimos exemplos de aplicações da bioimpressão 3D na engenharia tecidual, além das limitações, desafios e considerações associadas a essa abordagem inovadora na biofabricação.

Palavras-chave: Impressão Tridimensional; Engenharia tecidual; Materiais Biocompatíveis; Medicina Regenerativa.

ABSTRACT

Tissue engineering has made significant advancements in recent years, focusing on the development of artificial tissues that mimic the properties of native tissues for the repair and/or replacement of damaged organs and tissues. However, conventional biofabrication techniques often yield limited success in creating more complex tissue structures. In this context, 3D bioprinting emerges as an innovative technology with the potential to overcome current challenges. The fundamental concept of 3D bioprinting is the ability to generate individualized three-dimensional biological structures by combining biocompatible materials with living cells. As such, it offers a promising and effective alternative for treating injuries and diseases affecting various tissues, addressing the shortage of donated organs, and mitigating rejection issues. This chapter provides a comprehensive introduction to 3D bioprinting technologies, detailing the foundational aspects of each stage in the process. We explore the most commonly used techniques in 3D bioprinting for tissue implant production and regeneration, while also discussing applications, limitations, challenges, and key considerations associated with this innovative biofabrication approach.

Keywords: Printing, Three-Dimensional; Tissue Engineering; Biocompatible Materials; Regenerative Medicine.

T.D. Stocco *

ORCID Id: 0000-0003-3235-0251

Universidade Brasil – Programa de Bioengenharia-
Instituto Científico e Tecnológico, São Paulo, SP,
Brasil

M.P. Fontes

ORCID Id: 0009-0008-1305-571X

Universidade Brasil – Programa de Bioengenharia-
Instituto Científico e Tecnológico, São Paulo, SP,
Brasil

F.T. Silva

ORCID Id: 0000-0001-5703-5624

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) –
Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP,
Brasil

A. C. Ribeiro

ORCID Id: 0000-0001-9096-9349

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) –
Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP,
Brasil

**Autor correspondente*

Thiago D. Stocco

thiago.stocco@ub.edu.br



1 INTRODUÇÃO

No organismo humano, lesões e danos aos tecidos são eventos relativamente comuns. Em resposta a essas agressões, o corpo dispõe de mecanismos regenerativos, cuja eficácia, entretanto, pode ser insuficiente em muitos casos. Para a reparação e recuperação funcional de tecidos e órgãos danificados, a realização de transplantes se estabeleceu como uma solução padrão. Contudo, essa abordagem enfrenta desafios consideráveis, incluindo riscos associados ao processo de doação, a limitação na disponibilidade de órgãos, a possibilidade de rejeição pelo organismo receptor e o risco de transmissão de doenças infecciosas (Fisher; Mauck, 2013; Langer; Vacanti, 2016).

Nesse contexto, surge a engenharia tecidual como uma área inovadora. Integra conhecimentos com o objetivo de desenvolver tecidos ou órgãos sintéticos que possam substituir ou restaurar regiões afetadas por lesões ou doenças (Langer; Vacanti, 1993). A proposta é combinar células vivas, biomateriais e técnicas avançadas para criar tecidos que imitem as funções dos naturais. Os tecidos humanos são caracterizados por tipos celulares diversos, matriz extracelular (MEC) e interações bioquímicas complexas, sendo desta forma um desafio a sua replicação (Esdaille; Washington; Laurencin, 2021; Paternoster; Vranckx, 2022).

Desta forma, a bioimpressão 3D apresenta-se como uma possibilidade técnica inovadora para com objetivo de biofabricar estruturas capazes de replicar a organização e funcionalidade de tecidos naturais (Murphy; Atala, 2014). Essa abordagem inovadora associa conhecimento amplo em biologia, ciência de materiais e impressão 3D. O ponto chave do método consiste na utilização de técnicas sofisticadas de impressão 3D para o desenvolvimento sequencial e automatizado de estruturas vivas e personalizadas compostas por células associadas a biomateriais (Gupta; Bit, 2022; Matai et al., 2020).

Neste artigo, uma revisão narrativa, iremos abordar sobre os fundamentos e princípios de utilização da tecnologia de bioimpressão 3D, detalhando os métodos predominantes utilizados na engenharia tecidual e destacando as aplicações descritas na literatura. Nosso propósito é abordar utilização da bioimpressão 3D de forma atualizada, destacando o impacto transformador desta ferramenta na medicina regenerativa.

2 PRINCÍPIOS DA BIOIMPRESSÃO

2.1 Etapa prévia à impressão

Elaboração do design e preparação: O processo de bioimpressão é iniciado através da



elaboração de um modelo digital 3D, desenvolvido por computador através de ferramentas de desenho assistido (CAD). O modelo digital tridimensional pode ser criado a partir de um software especializado em modelagem 3D ou através de imagens médicas (tomografias, radiografias ou ressonância magnética). A partir deste momento, o modelo é convertido em seções bidimensionais e ajustado para um formato compatível com o sistema de bioimpressão, fornecendo as diretrizes necessárias para a produção (Deo *et al.*, 2020).

Escolha da Biotinta: A bioimpressão 3D tem como objetivo construir estruturas biológicas complexas e viáveis através da deposição de células encapsuladas em uma matriz de biomaterial, o que denominamos de biotinta. A escolha adequada da biotinta é importante para garantir a qualidade da impressão, e criar um ambiente favorável ao desenvolvimento das células encapsuladas celular e desenvolvimento do tecido programado. A escolha da biotinta é definida pelo tipo de tecido ou órgão que se pretende bioimprimir (Deo *et al.*, 2020; Gupta; Bit, 2022). Desta forma é necessário que a biotinta apresenta algumas características e principais, conforme descrito abaixo:

- Ser biocompatível
- Apresentar propriedades reológicas adequadas, como viscosidade
- Conter e manter células viáveis ao longo do processo
- Facilitar a adesão celular, além de promover a proliferação e bioatividade
- Prover resistência mecânica suficiente para suportar a estrutura impressa
- Ser eficiente no processo de impressão
- Possuir mecanismos de gelificação, particularmente no caso de uso de hidrogéis (Heinrich *et al.*, 2019; Tripathi *et al.*, 2023).

As biotintas podem conter, além de células e biomateriais, fatores de crescimento responsáveis por estimular respostas nas células. Os hidrogéis são a opção mais utilizadas na bioimpressão 3D a alta biocompatibilidade além da capacidade de replicação em ambiente tecidual. Gelatina metacrilada (GelMA) Alginato, ácido hialurônico, gelatina, Pluronic F127 e colágeno são os hidrogéis mais utilizados com essa finalidade (Ramiah *et al.*, 2020).

2.2 Etapa de impressão

Nesta fase a biotinta é depositada com objetivo de construir a estrutura 3D programada. Uma preparação previa necessária é otimizar e validar os parâmetros da bioimpressora. Os principais ajustes são velocidade de deposição da biotinta, a altura das camadas e as configurações de temperatura de impressão. Esses ajustes variam de acordo com a técnica utilizada na bioimpressão



(Deo *et al.*, 2020; Tripathi *et al.*, 2023).

2.3 Etapa após a impressão:

A fase seguinte à bioimpressão 3D é primordial pois deve assegurar a viabilidade celular e a função das estruturas impressas. As etapas desta fase estão descritas a seguir:

- **Incubação:** Garante ambiente adequado para o crescimento e a proliferação celular.
- **Maturação:** Proporciona a formação e integração efetiva dos tecidos.
- **Suplementação sanguínea:** Pode ser realizada para estimular o desenvolvimento do tecido, em casos específicos.
- **Remoção de suportes:** Algumas estruturas de suporte podem ser necessárias de forma temporária durante o processo de bioimpressão. Podem ser removidas para permitir a expansão e o crescimento livre do tecido.
- **Tratamentos extras:** Incluir fatores de crescimento ou outros aditivos pode melhorar a sobrevivência e a proliferação celular.
- **Gelificação:** Pode ser necessário outros procedimentos de reticulação para estabilização dos hidrogéis (Deo *et al.*, 2020; Gupta; Bit, 2022).

Nesta fase é crucial garantir que a estrutura finalizada atenda adequadamente às exigências clínicas ou de pesquisa (Heinrich *et al.*, 2019).

3 TÉCNICAS DE BIOIMPRESSÃO 3D

Nas últimas décadas a engenharia tecidual através da bioimpressão 3D evoluiu e desta forma diferentes tecnologias e sistemas de bioimpressão foram desenvolvidas. As técnicas mais utilizadas atualmente estão descritas a seguir.

3.1. Bioimpressão baseada em jato de tinta (Inkjet)

A utilização de jato de tinta na bioimpressão tem origem nos equipamento 2D convencionais, sendo considerada pioneira na bioimpressão 3D. Este método reconstrói o modelo digital 3D depositando de forma controlada pequenas gotas de biotinta, variando entre 1 e 100 pL, sobre uma superfície programada eletronicamente. A Inkjet apresenta duas técnicas principais: a impressão contínua por jato de tinta (CIJ) e a impressão por gota sob demanda (DOD).

A CIJ utiliza gotas com diâmetros de 10 a 150, para imprimir através de uma formação contínua de gotas de biotinta, programadas por campos elétricos ou magnéticos. O principal desafio desta



técnica em contextos biomédicos é a necessidade de fluidos condutores e o potencial para contaminação. Desta forma é pouco utilizada na engenharia tecidual (Agarwal *et al.*, 2020; Deo *et al.*, 2020; Gaharwar *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2020).

A DOD tem como principal vantagem seu controle preciso na deposição de biotinta, minimizando desta forma o desperdício de biomaterial. A DOD pode ser utilizada através de estratégias térmicas, piezoelétricas ou acústicas. Em impressoras térmicas de jato de tinta, um componente comum inclui a câmara de tinta, o bocal de extrusão e o elemento de aquecimento. O calor cria uma bolha na biotinta, cuja expansão ou colapso empurra o líquido através do bocal. Essas impressoras são denominadas de jato de bolha. A principal desvantagem é obstrução do bocal e variações no tamanho das gotas, o que reduz a precisão da bioimpressão, além do fato do calor alterar de forma negativa a viabilidade celular (Agarwal *et al.*, 2020; Deo *et al.*, 2020; Gaharwar *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2020).

A bioimpressão através de estratégias piezoelétricas utiliza a geração de pulsos de pressão através da ação mecânica de cristais piezoelétricos. Os cristais alteram sua forma ou vibram quando submetidos a uma tensão elétrica, o que cria pressão na câmara de tinta e força a biotinta a ser expelida pelo bocal. A definição de piezoelectricidade é a capacidade de certos materiais gerar uma voltagem quando expostos a uma pressão mecânica. Quando aplicamos este conceito em bioimpressão os cristais piezoelétricos são instalados na parte posterior da câmara de tinta. Ao aplicar uma tensão a esses cristais, eles vibram, criando uma pressão que faz com que as gotas de biotinta sejam emitidas com alta precisão e controle. Este método é particularmente valorizado pela sua habilidade de depositar biotinta com grande exatidão e velocidade. A resposta rápida e precisa dos cristais piezoelétricos possibilita um controle detalhado sobre o tamanho e a frequência das gotas devido a taxa elevada de deposição. Os desafios relacionados a esta técnica estão relacionados ao impacto negativo na viabilidade celular na biotinta, devido a desestabilização das membranas celulares e comprometendo a integridade celular. Além disso, essas vibrações podem afetar a estrutura de biomoléculas essenciais, como proteínas, resultando na sua possível desnaturação (Gupta; Bit, 2022; Li *et al.*, 2020).

3.2. Bioimpressão baseada em extrusão

Entre as técnicas mais amplamente utilizadas e comercializadas na bioimpressão tridimensional, destaca-se a bioimpressão por extrusão, na qual a biotinta é depositada de maneira contínua sobre um substrato. Modelos em 2D, gerados por softwares CAD, são impressos camada a



camada, com cada nova camada se apoiando na anterior. No aspecto de hardware, essas bioimpressoras possuem uma mesa de impressão que serve como substrato e um sistema de extrusão acoplado a um cartucho de biotinta. Esse sistema de extrusão opera em três eixos (X, Y e Z), permitindo a construção tridimensional da estrutura (Betancourt; Chen, 2022; Tarassoli *et al.*, 2021).

Três sistemas de extrusão são utilizados na bioimpressão por extrusão atualmente:

- Sistema Pneumático: Este sistema emprega controle preciso da pressão do ar para a extrudir da biotinta. As limitações desta sistema acontece devido a limitação de pressão de ar máxima que pode ser gerada, o que determina a eficiência e a precisão da extrusão (Betancourt; Chen, 2022).
- Sistema Mecânico Baseado em Pistão: Utiliza um pistão que é movido mecanicamente para extrudir a biotinta. Embora este sistema ofereça um controle espacial detalhado sobre a deposição da biotinta, suas operações são restritas pelas forças aplicadas, que são limitadas em comparação com outros sistemas (Betancourt; Chen, 2022; Tarassoli *et al.*, 2021).
- Sistema Mecânico Baseado em Parafuso: É uma engrenagem de parafuso rotativa que necessita um design específico para aplicações em bioimpressão 3D. Este sistema é particularmente útil para extrudir biotintas com alta viscosidade, mas pode provocar pressão excessiva no bocal. Isso pode comprometer a viabilidade das células vivas presentes na biotinta devido à pressão elevada (Deo *et al.*, 2020; Tarassoli *et al.*, 2021).

As bioimpressoras de extrusão têm a capacidade de criar estruturas tridimensionais que podem ser implantadas diretamente em corpos humanos ou animais. Essas impressoras são versáteis, permitindo a impressão de hidrogéis, polímeros termoplásticos, cerâmicas e combinações celulares com alta complexidade. Além disso, elas podem utilizar biotintas com elevadas concentrações celulares. No entanto, a bioimpressão por extrusão requer um controle meticuloso para manter a viabilidade celular. É crucial ajustar adequadamente o tamanho do bocal, os níveis de pressão e a viscosidade do biomaterial para assegurar que as células permaneçam viáveis e funcionais (Betancourt; Chen, 2022; Tarassoli *et al.*, 2021).

A técnica de extrusão enfrenta desafios notáveis, especialmente em termos de resolução e velocidade de impressão, quando comparada a outras metodologias. A precisão na deposição e a capacidade de imprimir com rapidez e detalhe são aspectos críticos que devem ser gerenciados para atender às demandas específicas das aplicações biomédicas (Betancourt; Chen, 2022; Tarassoli *et al.*, 2021).



3.3 Bioimpressão assistida por laser

Esse método de impressão 3D utiliza a interação entre lasers, biomateriais e células para construir estruturas (Li et al., 2016). Introduzida para engenharia tecidual em 2007, essa abordagem opera através de três camadas distintas: uma camada superior que absorve a energia do laser (por exemplo, de materiais como titânio ou ouro), uma intermediária respondendo ao feixe de laser e, finalmente, uma camada inferior que contém a biotinta propriamente dita. A interação entre o laser e a camada superior, promove vaporização da camada doadora subjacente, gerando uma bolha pressurizada. A biotinta é forçada pela pressão e é depositada sobre a plataforma. A construção da estrutura 3D é então realizada através da manipulação do eixo Z da plataforma (Dou et al., 2021; Li et al., 2016).

A vantagem desta técnica é evitar a aplicação direta de tensões de cisalhamento intensas sobre as células, pois não há contato entre a plataforma e a biotinta. Desta forma proporciona viabilidade celular alta e uso de biomateriais com alta viscosidade. Além disso, a bioimpressão assistida por laser se destaca pela sua precisão e capacidade de resolução, permitindo a criação de tecidos complexos, como os encontrados em órgãos altamente especializados, como o coração e o cérebro. Contudo, o custo elevado dos equipamentos a laser e a complexidade operacional dessa técnica podem ser impeditivos, tornando o processo mais demorado e sofisticado em comparação com outros métodos (Dou et al., 2021; Tripathi et al., 2023).

3.4 Bioimpressão por Estereolitografia (SLA)

A SLA é um método que utiliza a fotoreticulação para solidificar fluidos em um reservatório, camada por camada. Nesta abordagem, bioimpressoras empregam um laser para realizar a solidificação seletiva da biotinta, sem a necessidade dos eixos X e Y se movimentarem, o resultando em mais agilidade no processo. A técnica minimiza o estresse de cisalhamento sobre as células, promovendo uma elevada viabilidade celular. No entanto, a SLA enfrenta limitações relacionadas à transparência do fluido e à densidade celular da biotinta, o que restringe suas aplicações em determinados contextos (Deo et al., 2020; Gupta; Bit, 2022; Li et al., 2016; Li et al., 2016).

3.5 Bioimpressão por Processamento de Luz Digital (DLP)

A DLP faz uso de projeções de luz visível ou ultravioleta (UV) emitidas por um projetor digital. Esse projetor é capaz de iluminar e solidificar uma camada inteira de resina simultaneamente. Um componente central do sistema DLP é o dispositivo de microespelhos digitais (DMD), que contém



uma matriz de microespelhos responsáveis por redirecionar a luz da fonte e projetar uma imagem que corresponde a uma camada do modelo 3D digital. A projeção é composta por voxels (pequenos pixels quadrados) que quando passam por sistemas de lentes, solidificam a biotinta. Para garantir a criação adequada das estruturas tridimensionais, é importante ajustar o tempo de cura, a espessura das camadas e a intensidade da luz utilizada. Esses processos variam de acordo com a concentração e tipo de biomateriais utilizados e pelo fotoiniciador da biotinta. Assim como na SLA, uma limitação significativa da técnica DLP é a restrita variedade de biomateriais com propriedades fotocuráveis disponíveis para uso como biotinta (Goodarzi Hosseinabadi *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2022).

4 BIOIMPRESSÃO 3D APLICADA À ENGENHARIA TECIDUAL

A bioimpressão 3D na engenharia tecidual desenvolveu uma variedade de sistemas e estratégias cada um com seus desafios e benefícios. As tecnologias de bioimpressão 3D mais amplamente utilizadas e reconhecidas no panorama atual estão descritas a seguir.

4.1. Tecido ósseo

O tecido ósseo, estrutural e mineralizado, é composto por 70% de componentes inorgânicos e 30% de matriz orgânica, incluindo hidroxiapatita (HA) e colágeno tipo I, com base no peso seco (Stevens, 2008). As lesões ósseas podem ocorrer em casos mais simples, como traumas, tratados por métodos diretos, ou em condições mais complexas, como neoplasias, deformidades estruturais ou osteoporose, que impõem maiores desafios terapêuticos. As abordagens convencionais incluem procedimentos cirúrgicos, como a fixação de parafusos, placas ou hastes, e imobilizações externas não invasivas, com o objetivo de estabilizar e alinhar o osso. Para lesões ósseas de grande extensão ou complexidade, os métodos tradicionais muitas vezes são insuficientes. O uso de materiais metálicos não biodegradáveis pode resultar em complicações, como inflamações, dores crônicas ou infecções. Nesse cenário, a bioimpressão tridimensional, fundamentada nos princípios da engenharia de tecidos, desponta como uma abordagem promissora para o reparo de lesões ósseas (Koons; Diba; Mikos, 2020). Ela oferece uma alternativa aos enxertos autólogos e aloenxertos, com potencial para superar desafios como a escassez de enxertos, morbidade no local doador, reações imunológicas e o risco de transmissão de doenças (Koons; Diba; Mikos, 2020; Manzini *et al.*, 2021).

Um estudo realizado por Fedorovich *et al.* (2008) empregou a bioimpressão para combinar Matrigel (hidrogel obtido da MEC descelularizada), micropartículas bifásicas de fosfato de cálcio, alginato, células progenitoras endoteliais e CTMs em ratos imunodeficientes. Os resultados indicaram



que as micropartículas de fosfato de cálcio estimularam a diferenciação das CTMs em uma linhagem osteogênica, promovendo a formação de tecido ósseo funcional em até seis semanas após o implante.

Gao *et al.* (2014) apresentaram um sistema inovador para tecidos ósseos, utilizando uma combinação de Hidroxiapatita (HA), vidro bioativo, hidrogel de Polietilenoglicol Dimetacrilato (PEG-DMA) e CTMs humanas. Os resultados mostraram alta viabilidade celular de até 92% e módulo de compressão de 405 kPa após 21 dias de cultura.

Sun *et al.* (2022) utilizaram com sucesso a tecnologia de bioimpressão 3D para replicar canais medulares centrais verticais, canais periféricos de Havers e formações transversais de canais de Volkmann. A estratégia envolveu a combinação de policaprolactona (PCL) com uma biotinta composta por fibrinogênio, gelatina, glicerol e ácido hialurônico, além células progenitoras endoteliais e CTMs obtidas a partir da medula óssea. Os resultados, obtidos tanto em testes *in vitro* quanto *in vivo*, demonstraram alta biocompatibilidade, promoção da angiogênese e formação eficaz de tecido ósseo.

A bioimpressão 3D em engenharia tecidual de ossos, pode ser estudada de forma detalhada nos trabalhos recentes de Genova *et al.* (2020) e Yazdanpanah *et al.* (2022). Essas revisões mostram uma visão abrangente das inovações, desafios e avanços mais recentes na área, proporcionando uma base sólida para compreensão e pesquisa adicional sobre o tema.

4.2 Cartilagem articular

A cartilagem hialina, que reveste a superfície articular, é um tecido flexível e resiliente que recobre as extremidades ósseas nas articulações, facilitando o movimento suave e eficiente ao reduzir a fricção entre as superfícies ósseas. Sua principal função é assegurar uma mobilidade fluida e uma mecânica articular adequada. No entanto, a cartilagem articular apresenta uma capacidade regenerativa limitada devido à ausência de vasos sanguíneos e ao seu metabolismo relativamente lento.

Traumas agudos ou condições que levam a degeneração, frequentemente resultam em incapacidades funcionais e dor crônica devido a lesões cartilaginosas. Os métodos terapêuticos tradicionais para a reparação da cartilagem não proporcionam uma recuperação completa. Devido as limitações terapêuticas, há uma demanda crescente por novas estratégias em engenharia tecidual com objetivo de promover uma regeneração eficaz da lesões em cartilagem articular (Demoor *et al.*, 2014; Huey, Hu, & Athanasiou, 2012).



A criação de implantes de cartilagem articular, através da bioimpressão em 3D, apresenta uma vantagem de poder fabricar estruturas personalizadas que se adaptam exatamente a cada paciente (Chartrain *et al.*, 2022). No trabalho de Gruene *et al.* (2011), foi empregado a bioimpressão assistida por laser para criar enxertos contendo células-tronco mesenquimatosas (CTMs). Este método demonstrou alta viabilidade celular, densidade e desempenho. As CTMs apresentaram alta capacidade de diferenciação em condrócitos e osteoblastos, enquanto o *scaffold* manteve uma excelente integridade morfológica enquanto mantido em condições *in vitro*.

O estudo de Cui *et al.* (2012) incorporou condrócitos em um hidrogel de PEG-DMA e utilizou a bioimpressão por jato de tinta para produzir um implante osteocondral. Embora o implante não tenha replicado as propriedades mecânicas e bioquímicas da cartilagem natural, apresentou excelente integração com o tecido cartilaginoso ao redor.

Markstedt *et al.* (2015) exploraram a bioimpressão 3D por extrusão com objetivo para fabricar cartilagem articular combinando nanocelulose e alginato. As células foram distribuídas uniformemente na hidrogel, demonstrando alta viabilidade celular após sete dias de cultivo *in vitro*. A impressão à temperatura ambiente foi destacada como uma vantagem no estudo. Através da bioimpressão 3D é possível incorporar micro ou nanopartículas que liberam oxigênio dentro da estrutura impressa de cartilagem articular. A deficiência de oxigenação é um desafio significativo resultando em morte celular (Malda *et al.*, 2003; Suvarnapathaki *et al.*, 2019). Estudos recentes sobre esta abordagem foram revisados e publicados pelo nosso grupo de pesquisa (Montesdeoca *et al.*, 2022).

Wang *et al.* (2022) avançaram na engenharia tecidual cartilaginosa ao desenvolver um implante para cartilagem articular que combina técnicas. Foi desenvolvido um implante com composição bioquímica e arquitetura que mimetiza o tecido cartilaginoso nativo, utilizando hidrogéis de alginato e sulfato de alginato. Utilizando a técnica de congelamento direcional, a estrutura anisotrópica porosa do implante foi fabricada, enquanto um reforço estrutural foi adicionado por meio da impressão 3D de poli(lactídeo-co-ε-caprolactona) (PLCL). Os resultados indicaram que a estrutura mecanicamente reforçada foi eficaz em promover a infiltração celular e a condrogênese das CTMs. Além disso, a MEC depositada, rica em glicosaminoglicano sulfatado e colágeno tipo II, foi orientada de forma apropriada. O implante também mostrou capacidade para suportar e controlar a liberação dos fatores de crescimento, como TGF-β3, em testes realizados em condições estáticas e dinâmicas. Esses achados destacam o potencial da bioimpressão 3D para criar implantes de cartilagem articular com propriedades funcionais avançadas e capacidade de promover a regeneração do tecido alterado.



Para um entendimento aprofundado sobre a bioimpressão 3D na engenharia tecidual de cartilagem articular, é altamente recomendável consultar as revisões abaixo:

- **Wu et al. (2021):** Esta revisão oferece uma visão abrangente dos avanços na bioimpressão 3D para a regeneração da cartilagem articular, abordando diferentes técnicas, materiais e estratégias utilizadas no campo.
- **Li et al. (2022):** Este artigo fornece uma análise detalhada das inovações mais recentes em bioimpressão 3D, com foco específico na cartilagem articular, incluindo avanços em biomateriais, técnicas de impressão e desafios enfrentados na aplicação clínica.

Essas revisões são recursos valiosos para quem busca uma compreensão atualizada e detalhada das técnicas e tendências emergentes na bioimpressão de cartilagem articular.

4.3 Meniscos

Os meniscos são essenciais para a função e saúde das articulações do joelho, agindo como amortecedores e estabilizadores. Sua estrutura fibrocartilaginosa é composta principalmente por colágeno tipo I e proteoglicanos, o que lhes confere uma combinação de resistência e flexibilidade. No entanto, devido à sua limitada capacidade de regeneração e à ausência de vascularização, as lesões meniscais são desafiadoras de tratar e frequentemente resultam em dor crônica e comprometimento funcional.

Diante do cenário atual, a engenharia tecidual tem se empenhado no desenvolvimento de abordagens inovadoras e soluções terapêuticas para tratar lesões meniscais. Uma abordagem potencialmente eficaz envolve a criação de implantes que replicam a sua estrutura macroscópica distintiva e a MEC natural dos meniscos. Nesse contexto, a bioimpressão tridimensional tem emergido como uma técnica promissora para a regeneração meniscal (Bian et al., 2022; Bilgen; Jayasuriya; Owens, 2018).

Filardo et al. (2019) desenvolveram um protótipo de menisco bioartificial, através do uso de colágeno tipo I com CTMs. Embora o protótipo bioimpresso tenha apresentado propriedades mecânicas aquém das características do tecido meniscal nativo e viabilidade celular inferior ao esperado, este estudo estabeleceu uma base promissora para inovações na fabricação de implantes de meniscos personalizados.

Recentemente, nossa equipe desenvolveu um implante personalizado para regeneração dos meniscos do joelho, utilizando uma junção de metodologias avançadas de biofabricação. Esse avanço foi possível através do uso de camadas de hidrogel de colágeno tipo I, enriquecidas com CTMs, e



camadas de membranas nanofibrosas organizadas de forma biomimética. O design do implante foi baseado em modelos digitais, gerados a partir da segmentação de imagens de Ressonância Magnética nuclear (RMN) do paciente (Stocco *et al.*, 2022). Esta abordagem integrada, com diversas técnicas de biofabricação, representa uma estratégia promissora para a criação de implantes que atendam às complexas exigências estruturais dos meniscos do joelho, tanto em termos de micro quanto de macroestruturas.

4.4 Pele

A pele é apresenta funções homeostáticas importantes, desempenhando papéis significativos no sistema imunológico inato e adaptativo. Lesões cutâneas podem expor o organismo a patógenos, tornando indispensável prevenir infecções e promover a cicatrização eficiente. Os curativos destinados a lesões cutâneas devem manter um ambiente úmido, permitir a troca de gases e possibilitar a absorção de exsudatos. Quando traumas atingem profundamente as camadas dérmicas, comprometendo a integridade da derme, torna-se fundamental adotar abordagens que criem uma barreira eficaz contra agentes patogênicos externos (Dearman; Boyce; Greenwood, 2021; Vig *et al.*, 2017).

Os avanços na bioimpressão 3D têm viabilizado a criação de pele artificial, com grande potencial para diversas aplicações, incluindo enxertos para cicatrização de feridas, substituição de pele queimada e modelos *in vitro* para testes de produtos e medicamentos (Weng *et al.*, 2021). Lee *et al.* (2009) descreveram a biofabricação de fibroblastos e queratinócitos em uma estrutura de hidrogel de colágeno de forma estratificada. A estrutura mostrou alta viabilidade e proliferação celular eficaz tanto em superfícies regulares quanto irregulares, replicando com sucesso as camadas dérmica e epidérmica em um arranjo 3D.

Para aqueles que desejam uma compreensão mais aprofundada dos avanços na bioimpressão 3D para a pele, indicamos duas revisões abrangentes que foram recentemente publicadas por Weng *et al.* (2021) e Kang *et al.* (2022).

Uma significativa inovação na bioimpressão 3D da pele é a bioimpressão *in situ*. Esta técnica permite deposição precisa de células diretamente sobre a lesão e evita o desperdício de biomateriais, além do tempo necessário para diferenciação celular em laboratório (Ozbolat, 2015). Albanna *et al.* (2019) desenvolveram um sistema móvel de bioimpressão de pele que permite intervenções imediatas em feridas extensas. O sistema, integrado à tecnologia de imagem, permite a deposição de queratinócitos epidérmicos e fibroblastos dérmicos (autólogos ou alogênicos), de forma precisa e



diretamente sobre a área lesionada, replicando a estrutura multicamada da pele. Para uma compreensão mais detalhada da bioimpressão *in situ*, os trabalhos desenvolvidos por Macadam et al. e Singh et al. (2020) oferecem informações abrangentes sobre esta técnica aplicada à pele e outros tecidos humanos.

4.5 Tecido nervoso

O sistema nervoso desempenha a função primordial de transmitir sinais entre diferentes regiões do corpo, regulando suas atividades. Nos vertebrados, é dividido em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP) (Knowlton et al., 2018). A bioimpressão 3D tem demonstrado um grande potencial na regeneração do tecido nervoso. Owens et al. (2013) descreveram uma técnica para a criação de enxertos nervosos composta exclusivamente por células e pelos substratos que elas secretam. Combinando células de Schwann e CTMs originadas da medula óssea de camundongos, os pesquisadores bioimprimiram cilindros multicelulares de 0,5 mm de diâmetro por meio da técnica de extrusão. A capacidade de regeneração desses enxertos oferece perspectivas promissoras para o desenvolvimento de enxertos neurais e, conseqüentemente, para a regeneração do tecido nervoso.

Posteriormente, Zhu et al. (2016) obtiveram resultados promissores na reparação de lesões nervosas ao utilizarem um *scaffold* bioimpresso pela técnica de SLA, constituído de nanoplaquetas de grafeno, hidrogel de GelMA e CTMs. Liu et al. (2021) aplicaram uma abordagem de bioimpressão 3D para criar *scaffolds* de tecidos neurais que replicam a substância branca da medula espinhal, criando um ambiente propício para a diferenciação e proliferação de células-tronco neurais. A biotinta empregada era composta por Matrigel, hidroxipropil quitosana e diferentes ácidos hialurônicos. Estudos em modelos animais demonstraram que esses implantes desenvolvidos promoveram a um efeito positivo na regeneração dos axônios e reduziram significativamente a formação de cicatriz glial, melhorando a recuperação das funções motoras.

Atualmente, a bioimpressão 3D concentra-se principalmente na criação de modelos *in vitro* para doenças neurológicas, especificamente aquelas para as quais ainda não existem modelos animais viáveis. No futuro, espera-se que a bioimpressão aplicada à tecidos do sistema nervoso possa proporcionar avanços significativos na recuperação de tecidos neurais danificados por lesões traumáticas e doenças neurodegenerativas (Lee et al., 2018).

Para uma visão aprofundada sobre a aplicação da bioimpressão na engenharia tecidual nervosa, recomenda-se consultar as revisões publicadas por Lee et al. (2018) e Knowlton et al. (2018).



4.6 Tecido vascular

As disfunções cardiovasculares, como acidentes vasculares cerebrais e infarto agudo do miocárdio, são uma preocupação de saúde significativa no mundo todo, especialmente no ocidente. As terapias tradicionais para essas condições frequentemente envolvem cirurgia de revascularização do miocárdio ou transplantes vasculares. No entanto, um desafio notável dessas intervenções é o desafio em encontrar enxertos adequados para os pacientes. Além disso, indivíduos submetidos a tais procedimentos podem enfrentar reações alérgicas e/ou dores persistentes (Roth *et al.*, 2020). Nesse contexto, a engenharia tecidual vascular emerge como uma área promissora dentro da medicina regenerativa. Vasos sanguíneos são essenciais para a sobrevivência e funcionalidade dos tecidos e órgãos artificiais, garantindo o fornecimento adequado de oxigênio e nutrientes. Apesar das várias abordagens de engenharia tecidual propostas para melhorar a vascularização interna de *scaffolds* de biomateriais e construções teciduais, a criação de tecidos pré-vascularizados perfundidos continua sendo um obstáculo significativo (Devillard; Marquette, 2021; Ravi; Chaikof, 2010).

Pesquisadores têm explorado o uso da bioimpressão 3D para criar vasos e tecidos vascularizados. Zhu *et al.* (2017) desenvolveram tecidos pré-vascularizados por meio de uma técnica inovadora chamada microimpressão óptica contínua. O estudo utilizou hidrogéis GelMA e metacrilato glicidato-ácido hialurônico, incorporados com células endoteliais derivadas de veias umbilicais humanas e células C3H/10T1/2. A inserção *in vivo* demonstrou a formação de uma rede endotelial contínua dentro do tecido, com anastomose entre a rede impressa e a circulação nativa, comprovada pela presença de vasos sanguíneos funcionais preenchidos com hemácias.

Hinton *et al.* (2015) utilizaram a técnica de bioimpressão FRESH (*Freeform Reversible Embedding of Suspended Hydrogels*) para desenvolver uma estrutura arterial. Nesse método, a biotinta é inserida em um hidrogel de suporte que atua como uma estrutura temporária, biocompatível e termicamente reversível. Esse suporte é constituído por micropartículas de gelatina, que se comportam como um sólido sob menores tensões de cisalhamento e como um fluido sob tensões elevadas. Mais detalhes sobre a técnica FRESH podem ser encontrados nos estudos de Shiwarski *et al.* (2021) e Kreimendahl *et al.* (2021).

Em outro trabalho recentemente publicado, Potere *et al.* (2022) aplicaram a bioimpressão por extrusão utilizando uma biotinta composta por células incorporadas em MEC descelularizada (extraída a partir da artéria aorta suína), alginato e gelatina. Com esta abordagem, puderam desenvolver substitutos para os vasos que atendiam com eficácia às exigências de formato 3D,



funcionalidade e mimetismo com os tecidos nativos, representando um avanço significativo na engenharia tecidual vasculares.

Para uma visão mais abrangente sobre a bioimpressão 3D na engenharia tecidual vasculares, recomenda-se consultar as revisões bibliográficas de Kong e Wang (2023) e Xu *et al.* (2022).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As tecnologias bioimpressão 3D tem potencial de revolucionar a engenharia tecidual possibilitando a criação de implantes regenerativos com características específicas e individualizadas. Apesar dos avanços significativos observados até o momento, a aplicação clínica dos tecidos biofabricados por bioimpressão enfrenta alguns desafios. Uma das questões principais é o concepção de novas biotintas para a fabricação de tecidos mais complexos. As prioridades atuais são a melhoria dos modelos digitais criados a partir da modelagem de exames de imagens médicas dos pacientes, a garantia da sobrevivência celular dentro das biotintas, a proteção das células contra possíveis danos durante o processo de impressão e o desenvolvimento de tecidos multifacetados e diversificados em grande escala. Além disso, a padronização e o melhor controle dos processos de bioimpressão 3D de tecidos artificiais são urgentes. Atualmente a integração de técnicas avançadas de obtenção imagem e modelagem 3D, biotintas otimizadas, fontes inovadoras de células e metodologias sofisticadas de biofabricação, demonstram que a bioimpressão 3D tem o potencial de consolidar seu papel fundamental na engenharia tecidual e na medicina regenerativa.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Processo 444141/2023-5, pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, Swarnima *et al.* Current Developments in 3D Bioprinting for Tissue and Organ Regeneration—A Review. **Frontiers in Mechanical Engineering**, [s. l.], v. 6, 2020. Disponível



em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmech.2020.589171/full>.

ALBANNA, Mohammed *et al.* In Situ Bioprinting of Autologous Skin Cells Accelerates Wound Healing of Extensive Excisional Full-Thickness Wounds. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1856, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-38366-w>.

BETANCOURT, Nicholas; CHEN, Xiongbiao. Review of extrusion-based multi-material bioprinting processes. **Bioprinting**, [s. l.], v. 25, p. e00189, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405886621000622>.

BIAN, Yixin *et al.* Meniscus repair: up-to-date advances in stem cell-based therapy. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 207, 2022. Disponível em: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-022-02863-7>.

BILGEN, Bahar; JAYASURIYA, Chathuraka T.; OWENS, Brett D. Current Concepts in Meniscus Tissue Engineering and Repair. **Advanced Healthcare Materials**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. 1701407, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adhm.201701407>.

CHARTRAIN, Nicholas A. *et al.* 3D bioprinting for the repair of articular cartilage and osteochondral tissue. **Bioprinting**, [s. l.], v. 28, p. e00239, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405886622000495>.

CUI, Xiaofeng *et al.* Direct Human Cartilage Repair Using Three-Dimensional Bioprinting Technology. **Tissue Engineering Part A**, [s. l.], v. 18, n. 11–12, p. 1304–1312, 2012. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.tea.2011.0543>.

DEARMAN, Bronwyn L.; BOYCE, Steven T.; GREENWOOD, John E. Advances in Skin Tissue Bioengineering and the Challenges of Clinical Translation. **Frontiers in Surgery**, [s. l.], v. 8, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2021.640879/full>.

DEMOOR, Magali *et al.* Cartilage tissue engineering: Molecular control of chondrocyte differentiation for proper cartilage matrix reconstruction. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, [s. l.], v. 1840, n. 8, p. 2414–2440, 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416514000919>.



DEO, Kaivalya A. *et al.* Bioprinting 101: Design, Fabrication, and Evaluation of Cell-Laden 3D Bioprinted Scaffolds. **Tissue Engineering Part A**, [s. l.], v. 26, n. 5–6, p. 318–338, 2020. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.tea.2019.0298>.

DEVILLARD, Chloé D.; MARQUETTE, Christophe A. Vascular Tissue Engineering: Challenges and Requirements for an Ideal Large Scale Blood Vessel. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 9, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.721843/full>.

DOU, Chaoran *et al.* A State-of-the-Art Review of Laser-Assisted Bioprinting and its Future Research Trends. **ChemBioEng Reviews**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 517–534, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cben.202000037>.

ESDAILLE, Caldon J; WASHINGTON, Kenyatta S; LAURENCIN, Cato T. Regenerative engineering: a review of recent advances and future directions. **Regenerative Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 495–512, 2021. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/rme-2021-0016>.

FEDOROVICH, Natalja E. *et al.* Three-Dimensional Fiber Deposition of Cell-Laden, Viable, Patterned Constructs for Bone Tissue Printing. **Tissue Engineering Part A**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 127–133, 2008. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.a.2007.0158>.

FILARDO, G. *et al.* Patient-specific meniscus prototype based on 3D bioprinting of human cell-laden scaffold. **Bone & Joint Research**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 101–106, 2019. Disponível em: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/2046-3758.82.BJR-2018-0134.R1>.

FISHER, Matthew B.; MAUCK, Robert L. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Recent Innovations and the Transition to Translation. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–13, 2013. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.teb.2012.0723>.

GAHARWAR, Akhilesh K. *et al.* Shear-thinning nanocomposite hydrogels for the treatment of hemorrhage. **ACS Nano**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 9833–9842, 2014.

GAO, Guifang *et al.* Bioactive nanoparticles stimulate bone tissue formation in bioprinted three-



dimensional scaffold and human mesenchymal stem cells. **Biotechnology Journal**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 1304–1311, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/biot.201400305>.

GENOVA, Tullio *et al.* Advances on Bone Substitutes through 3D Bioprinting. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 19, p. 7012, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7012>.

GOODARZI HOSSEINABADI, Hossein *et al.* Digital Light Processing Bioprinting Advances for Microtissue Models. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 1381–1395, 2022. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsbiomaterials.1c01509>.

GRUENE, Martin *et al.* Laser Printing of Stem Cells for Biofabrication of Scaffold-Free Autologous Grafts. **Tissue Engineering Part C: Methods**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 79–87, 2011. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.tec.2010.0359>.

GUPTA, Sharda; BIT, Arindam. 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine. **Cell and Tissue Banking**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 199–212, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s10561-021-09936-6>.

HEINRICH, Marcel Alexander *et al.* 3D Bioprinting: from Benches to Translational Applications. **Small**, [s. l.], p. 1805510, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/smll.201805510>.

HINTON, Thomas J. *et al.* Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of suspended hydrogels. **Science Advances**, [s. l.], v. 1, n. 9, 2015. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.1500758>.

HUEY, Daniel J.; HU, Jerry C.; ATHANASIOU, Kyriacos a. Unlike bone, cartilage regeneration remains elusive. **Science**, [s. l.], v. 338, n. 6109, p. 917–921, 2012. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4327988&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

KANG, Moon Sung *et al.* Advances and Innovations of 3D Bioprinting Skin. **Biomolecules**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 55, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/1/55>.



KNOWLTON, Stephanie *et al.* Bioprinting for Neural Tissue Engineering. **Trends in Neurosciences**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 31–46, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223617302138>.

KONG, Zhiyuan; WANG, Xiaohong. Bioprinting Technologies and Bioinks for Vascular Model Establishment. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 891, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/1/891>.

KOONS, Gerry L.; DIBA, Mani; MIKOS, Antonios G. Materials design for bone-tissue engineering. **Nature Reviews Materials**, [s. l.], v. 5, n. 8, p. 584–603, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41578-020-0204-2>.

KREIMENDAHL, Franziska *et al.* FRESH bioprinting technology for tissue engineering – the influence of printing process and bioink composition on cell behavior and vascularization. **Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials**, [s. l.], v. 19, p. 228080002110288, 2021. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/22808000211028808>.

LANGER, Robert; VACANTI, Joseph. Advances in tissue engineering. **Journal of Pediatric Surgery**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 8–12, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346815006314>.

LANGER, Robert; VACANTI, Joseph P. Tissue Engineering. **Science**, [s. l.], v. 260, n. 5110, p. 920–926, 1993. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.8493529>.

LEE, Se-Jun *et al.* Advances in 3D Bioprinting for Neural Tissue Engineering. **Advanced Biosystems**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 1700213, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adbi.201700213>.

LEE, Wonhye *et al.* Multi-layered culture of human skin fibroblasts and keratinocytes through three-dimensional freeform fabrication. **Biomaterials**, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 1587–1595, 2009. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961208009800>.

LI, Mingyang *et al.* Application and development of 3D bioprinting in cartilage tissue engineering. **Biomaterials Science**, [s. l.], v. 10, n. 19, p. 5430–5458, 2022. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=D2BM00709F>.



LI, Hongbin *et al.* Digital light processing (DLP)-based (bio)printing strategies for tissue modeling and regeneration. **Aggregate**, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/agt2.270>.

LI, Xinda *et al.* Inkjet Bioprinting of Biomaterials. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 120, n. 19, p. 10793–10833, 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.0c00008>.

LI, Jipeng *et al.* Recent advances in bioprinting techniques: approaches, applications and future prospects. **Journal of Translational Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 271, 2016. Disponível em: <http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-016-1028-0>.

LIU, Xiaoyun *et al.* 3D bioprinted neural tissue constructs for spinal cord injury repair. **Biomaterials**, [s. l.], v. 272, p. 120771, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961221001277>.

MACADAM, Aidan *et al.* Development of in situ bioprinting: A mini review. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 10, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.940896/full>.

MALDA, Jos *et al.* Cartilage Tissue Engineering: Controversy in the Effect of Oxygen. **Critical Reviews in Biotechnology**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 175–194, 2003. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/bty.23.3.175>.

MANZINI, Bruna Maria *et al.* Advances in Bone tissue engineering: A fundamental review. **Journal of Biosciences**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 17, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12038-020-00122-6>.

MARKSTEDT, Kajsa *et al.* 3D Bioprinting Human Chondrocytes with Nanocellulose–Alginate Bioink for Cartilage Tissue Engineering Applications. **Biomacromolecules**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 1489–1496, 2015. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.biomac.5b00188>.

MATAI, Ishita *et al.* Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. **Biomaterials**, [s. l.], v. 226, p. 119536, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961219306350>.



MONTESDEOCA, Caterine Yesenia Carrasco *et al.* 3D Bioprinting of Smart Oxygen-Releasing Cartilage Scaffolds. **Journal of Functional Biomaterials**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 252, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4983/13/4/252>.

MURPHY, Sean V.; ATALA, Anthony. 3D bioprinting of tissues and organs. **Nature Biotechnology**, [s. l.], v. 32, n. 8, p. 773–785, 2014. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nbt.2958>.

OWENS, Christopher M *et al.* Biofabrication and testing of a fully cellular nerve graft. **Biofabrication**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 045007, 2013. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5082/5/4/045007>.

OZBOLAT, Ibrahim T. Bioprinting scale-up tissue and organ constructs for transplantation. **Trends in Biotechnology**, [s. l.], v. 33, n. 7, p. 395–400, 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167779915000967>.

PATERNOSTER, Julie Lien; VRANCKX, Jan Jeroen. State of the Art of Clinical Applications of Tissue Engineering in 2021. **Tissue Engineering Part B: Reviews**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 592–612, 2022. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.teb.2021.0017>.

POTERE, Federica *et al.* 3D bioprinting of multi-layered segments of a vessel-like structure with ECM and novel derived bioink. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 10, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.918690/full>.

RAMIAH, Previn *et al.* Hydrogel-Based Bioinks for 3D Bioprinting in Tissue Regeneration. **Frontiers in Materials**, [s. l.], v. 7, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmats.2020.00076/full>.

RAVI, Swathi; CHAIKOF, Elliot L. Biomaterials for vascular tissue engineering. **Regenerative Medicine**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 107–120, 2010. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/rme.09.77>.

ROTH, Gregory A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 76, n. 25, p. 2982–3021, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720377755>.



SHIWARSKI, Daniel J. *et al.* Emergence of FRESH 3D printing as a platform for advanced tissue biofabrication. **APL Bioengineering**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 010904, 2021. Disponível em: <https://aip.scitation.org/doi/10.1063/5.0032777>.

SINGH, Satnam *et al.* In situ bioprinting – Bioprinting from benchside to bedside?. **Acta Biomaterialia**, [s. l.], v. 101, p. 14–25, 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706119306105>.

STEVENS, Molly. Biomaterials for bone tissue engineering. **Materials Today**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 18–25, 2008. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1369-7021\(08\)70086-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1369-7021(08)70086-5).

STOCCO, Thiago Domingues *et al.* Towards Bioinspired Meniscus-Regenerative Scaffolds: Engineering a Novel 3D Bioprinted Patient-Specific Construct Reinforced by Biomimetically Aligned Nanofibers. **International Journal of Nanomedicine**, [s. l.], v. Volume 17, p. 1111–1124, 2022. Disponível em: <https://www.dovepress.com/towards-bioinspired-meniscus-regenerative-scaffolds-engineering-a-nove-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>.

SUN, Xin *et al.* 3D bioprinting of osteon-mimetic scaffolds with hierarchical microchannels for vascularized bone tissue regeneration. **Biofabrication**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 035008, 2022. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5090/ac6700>.

SUVARNAPATHAKI, Sanika *et al.* Breathing life into engineered tissues using oxygen-releasing biomaterials. **NPG Asia Materials**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 65, 2019. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41427-019-0166-2>.

TARASSOLI, Sam P. *et al.* Candidate Bioinks for Extrusion 3D Bioprinting—A Systematic Review of the Literature. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 9, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.616753/full>.

TRIPATHI, Swikriti *et al.* 3D bioprinting and its innovative approach for biomedical applications. **MedComm**, [s. l.], v. 4, n. 1, 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mco2.194>.

VIG, Komal *et al.* Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 789, 2017. Disponível em:



<http://www.mdpi.com/1422-0067/18/4/789>.

WANG, Bin *et al.* Additive manufacturing of cartilage-mimetic scaffolds as off-the-shelf implants for joint regeneration. **Biofabrication**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 024101, 2022. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5090/ac41a0>.

WENG, Tingting *et al.* 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. **Journal of Tissue Engineering**, [s. l.], v. 12, p. 204173142110285, 2021. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20417314211028574>.

WU, Yang *et al.* Three-Dimensional Bioprinting of Articular Cartilage: A Systematic Review. **Cartilage**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 76–92, 2021. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1947603518809410>.

XU, Huilun *et al.* Coaxial bioprinting vascular constructs: A review. **European Polymer Journal**, [s. l.], v. 179, p. 111549, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014305722005535>.

YAZDANPANA, Zahra *et al.* 3D Bioprinted Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State-Of-The-Art and Emerging Technologies. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 10, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.824156/full>.

ZHU, Wei *et al.* Direct 3D bioprinting of prevascularized tissue constructs with complex microarchitecture. **Biomaterials**, [s. l.], v. 124, p. 106–115, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961217300650>.

ZHU, Wei; HARRIS, Brent T.; ZHANG, Lijie Grace. Gelatin methacrylamide hydrogel with graphene nanoplatelets for neural cell-laden 3D bioprinting. *In:* , 2016. **2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)**. [S. l.]: IEEE, 2016. p. 4185–4188. Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7591649/>.



PRINCÍPIOS DA BIOFOTÔNICA E SUAS APLICAÇÕES

Principles of Biophotonics and Their Applications

RESUMO

A biofotônica é uma área interdisciplinar que combina princípios da óptica e da biologia para explorar e manipular processos biológicos usando luz. Este capítulo apresenta uma visão geral dos princípios fundamentais da biofotônica e suas diversas aplicações em pesquisa e na clínica. Os conceitos básicos de interação entre luz e matéria biológica são apresentados de forma a apresentar a possibilidade do emprego de diferentes comprimentos de onda para se obter informações sobre a estrutura e função de tecidos e células, além das importantes aplicações clínicas das terapias empregando lasers e leds. Os principais tópicos abordados incluem técnicas de imagem que utilizam os princípios da biofotônica como a microscopia de fluorescência e a tomografia de coerência óptica (OCT), que permitem a visualização de estruturas celulares e subcelulares em alta resolução. Além disso, técnicas espectroscópicas podem ser utilizadas para identificar e quantificar componentes moleculares em amostras biológicas, fornecendo valiosas informações para diagnóstico clínico. O capítulo também destaca o uso terapêutico da luz, como na terapia fotodinâmica (PDT) para tratar cânceres e outras condições clínicas como infecções principalmente localizadas, o uso de lasers de alta e baixa intensidade (Fotobiomodulação – FBM) para diferentes aplicações clínicas na área de saúde. Por fim, o capítulo examina os desafios e as futuras direções da biofotônica, enfatizando o potencial para inovações em diagnóstico, monitoramento de saúde e tratamento de doenças, tornando-se uma ferramenta essencial para a medicina personalizada e para a melhoria da qualidade de vida.

Palavras-chave: Fotobiomodulação, Imagem Biomédica, Laser de alta Potência, Luz, Medicina Personalizada, Microscopia Óptica, Terapia Fotodinâmica

BSTRACT

Biophotonics is an interdisciplinary field that combines principles of optics and biology to explore and manipulate biological processes using light. This chapter provides an overview of the fundamental principles of biophotonics and its various applications in research and clinical settings. The basic concepts of light-matter interaction in biological tissues are presented, highlighting the potential use of different wavelengths to obtain information about the structure and function of tissues and cells, as well as important clinical applications of therapies using lasers and LEDs. The main topics covered include imaging techniques that utilize the principles of biophotonics, such as fluorescence microscopy and optical coherence tomography (OCT), which allow for the visualization of cellular and subcellular structures at high resolution. Additionally, spectroscopic techniques can be used to identify and quantify molecular components in biological samples, providing valuable information for clinical diagnosis. The chapter also highlights the therapeutic use of light, such as in photodynamic therapy (PDT) for treating cancers and other clinical conditions, including primarily localized infections, as well as the use of high and low-intensity lasers (Photobiomodulation – PBM) for various clinical applications in healthcare. Finally, the chapter examines the challenges and future directions of biophotonics, emphasizing its potential for innovations in diagnostics, health monitoring, and disease treatment, making it an essential tool for personalized medicine and improving quality of life.

Keywords: Biomedical Imaging, High-Power Laser, Light, Optical Microscopy, Personalized Medicine, Photobiomodulation, Photodynamic Therapy

S.C. Nunez *

0000-0003-2101-8333

Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

L.E.Simonato

0000-0002-6413-5479

Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

J.L.R. Passos

0000-0003-1359-4461

Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

**Autorcorrespondente:*

Silvia C. Nunez

silvia.nunez@ub.edu.br



1 INTRODUÇÃO

1.1 Fundamentos da Biofotônica

A biofotônica é um campo multidisciplinar que combina princípios de óptica, biologia, química e engenharia para estudar a interação entre a luz e os sistemas biológicos. Esse campo de estudo explora como a luz pode ser utilizada para analisar, manipular e modificar processos e tecidos biológicos em níveis celulares e moleculares. O termo "biofotônica" é derivado das palavras "bio", que significa vida, e "fotônica", que se refere à ciência e tecnologia de gerar, controlar e detectar fótons, as partículas de luz. Com o avanço das tecnologias ópticas e a crescente compreensão dos mecanismos biológicos, a biofotônica tem se consolidado como uma ferramenta essencial para a pesquisa nas áreas da saúde e para o desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas.

A interação entre luz e matéria biológica ocorre de várias formas, como absorção, emissão, espalhamento e transmissão. Essas interações dependem de fatores como o comprimento de onda da luz, as propriedades ópticas do tecido e a presença de moléculas específicas que podem agir como cromóforos ou fluoróforos.

A absorção de luz por moléculas biológicas pode levar à excitação de elétrons, desencadeando uma série de reações fotoquímicas, fotofísicas e fotoelétricas que podem ser exploradas para fins terapêuticos, como na terapia fotodinâmica (PDT) para tratamento de cânceres e infecções, fotobiomodulação (FBM) para analgesia e efeitos anti-inflamatórios e reparadores ou efeitos ablativos relacionados a interações térmicas.

Por outro lado, técnicas de imagem baseadas na biofotônica, como a microscopia de fluorescência e a tomografia de coerência óptica (OCT), aproveitam os fenômenos de emissão e espalhamento da luz para obter imagens detalhadas de estruturas celulares e teciduais.

A importância da biofotônica na medicina personalizada pode representar uma nova fronteira para a área de saúde ao permitir a análise detalhada de biomarcadores e a visualização precisa de alterações celulares. A biofotônica facilita o desenvolvimento de diagnósticos mais rápidos e específicos, além de terapias que podem ser ajustadas às necessidades individuais de cada paciente, alinhando em muitos casos a personalização e a sustentabilidade em saúde.

Com a contínua evolução das tecnologias ópticas e a integração com outras áreas, como a nanotecnologia e a inteligência artificial, a biofotônica poderá revolucionar o diagnóstico, o

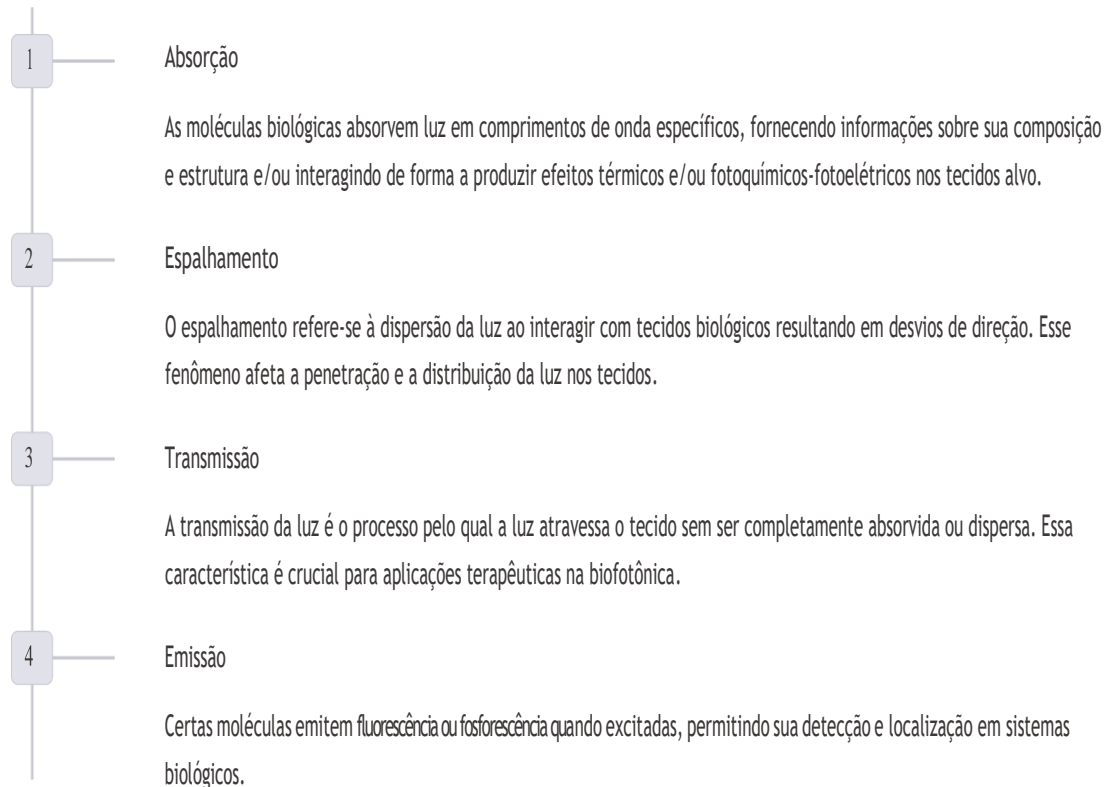


monitoramento e o tratamento de doenças, tornando-se uma ferramenta indispensável na medicina moderna.

De forma geral, a biofotônica baseia-se em princípios fundamentais da interação entre a luz e a matéria. Esta interação pode assumir várias formas, incluindo absorção, espalhamento, transmissão e emissão. Cada uma destas interações fornece informações únicas sobre a estrutura, a bioquímica e a função dos sistemas biológicos em estudo.

Um conceito chave na biofotônica para diagnóstico é o uso de fótons - as partículas fundamentais da luz - como sondas não invasivas para examinar tecidos vivos. Isto permite a observação de processos biológicos em tempo real, sem perturbar significativamente o sistema em estudo. Na Figura 1 podemos observar um resumo dos principais fenômenos na interação luz tecido biológico e sua definição.

Figura 1. Representação esquemática da interação luz tecido biológico.



Fonte: Próprio autor



1.2 Aplicações da Biofotônica

A biofotônica que, como apresentado acima, é uma tecnologia que utiliza a luz para analisar e manipular sistemas biológicos, tem várias aplicações práticas no dia a dia, principalmente nas áreas de saúde, ciência e tecnologia. Entre os usos cotidianos da biofotônica podemos exemplificar:

1.2.1 Diagnóstico Médico

A biofotônica é fundamental no diagnóstico de diversas condições médicas através de técnicas como a tomografia por coerência óptica (OCT), que é usada para obter imagens detalhadas da retina e ajudar no diagnóstico de doenças oculares como degeneração macular e glaucoma. Outros dispositivos biofotônicos também são utilizados para visualizar a estrutura de tecidos e detectar cânceres de pele, por exemplo, através da fluorescência diferenciada entre as células saudáveis e as que apresentam algum tipo de alteração seja morfológica, seja funcional.

1.2.2 Terapias Médicas

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma aplicação terapêutica da biofotônica que utiliza luz e um agente fotossensibilizador para tratar doenças que apresentam células indesejadas no local alvo da terapia. A luz é absorvida pelo fotossensibilizador, que, através de estresse oxidativo tem a capacidade de destruir células do local podendo ser células cancerígenas ou microbianas. A mesma técnica também é aplicada no tratamento de condições como, por exemplo, a acne, para destruir as células microbianas responsáveis por esta condição clínica.

1.2.3. Monitoramento da Saúde

Dispositivos de monitoramento de saúde que usam biofotônica incluem os famosos oxímetros de pulso, que medem a saturação de oxigênio no sangue utilizando a absorção de luz através da pele. Estes dispositivos foram popularizados durante a pandemia de COVID-19, para monitorar a saturação de oxigênio nos pacientes diagnosticados com a doença, tendo se tornado um importante indicador da necessidade de cuidados médicos para tratamento desta condição clínica. Este é somente um exemplo de dispositivo que pode ser essencial para pacientes em tratamento intensivo ou com condições respiratórias crônicas que utiliza os princípios da biofotônica.



1.2.4. Tratamentos Dermatológicos

A biofotônica é usada em tratamentos estéticos e dermatológicos para rejuvenescimento da pele, redução de rugas, tratamento de manchas e cicatrizes, e remoção de tatuagens, utilizando diferentes tipos de lasers que interagem com os tecidos da derme, epiderme e tecido adiposo por exemplo.

As terapias fotônicas representam um grande avanço nos tratamentos dermatológicos pois podem agir de forma a estimular a renovação celular e a produção de colágeno, ou ainda, auxiliar na remoção de pigmentos ou tecidos indesejados.

Terapias que utilizam a luz ultravioleta, muitas vezes considerada nociva principalmente, a saúde da pele, podem ser utilizadas para tratamentos de condições como vitiligo e psoríase.

Dentro da área de dermatologia e estética novas técnicas empregando os princípios da biofotônica são introduzidas no mercado constantemente. Entre as técnicas temos a utilização dos endolasers que podem ser definidos como lasers de comprimento de onda específicos, principalmente para absorção em tecido adiposo, e a inserção de uma fibra ótica de espessura milimétrica diretamente no tecido-alvo, que emite pulsos de luz causando aumento de temperatura para obtenção dos efeitos terapêuticos desejados. O calor gerado pelo laser causa alterações no tecido, como a coagulação de vasos sanguíneos ou a destruição de células de gordura, dependendo da aplicação.

1.2.5. Melhoria da Agricultura

A biofotônica é aplicada na agricultura para aumentar a eficiência da fotossíntese em estufas através de iluminação LED especializada, que otimiza o crescimento das plantas. Sensores ópticos são usados para monitorar a saúde das plantas e detectar doenças precocemente. A PDT antimicrobiana também pode ser empregada para descontaminar plantações através do emprego de um agente fotossensibilizador e uso da luz solar levando a morte de microrganismos que podem causar doença e morte das plantas.

1.2.6. Controle de Qualidade Alimentar

Na indústria alimentar, técnicas biofotônicas são usadas para inspecionar a qualidade dos alimentos. Sensores ópticos podem detectar a presença de contaminantes e avaliar a composição química dos alimentos, assegurando a segurança e a qualidade sem a necessidade de métodos invasivos.



1.2.7. Pesquisa e Educação

No ambiente acadêmico e de pesquisa, a biofotônica é utilizada para estudos detalhados de células e microrganismos, facilitando a educação e a pesquisa em biologia, medicina e áreas relacionadas. Técnicas de microscopia, fluorescência, fosforescência, espectroscopia e técnicas de tratamento apresentam um amplo campo de pesquisa para que novas aplicações da biofotônica tenham cada vez mais evidência científica de eficiência e eficácia para serem amplamente empregadas nas áreas de saúde.

Esses exemplos mostram como a biofotônica está integrada em muitos aspectos do cotidiano, proporcionando avanços significativos na saúde, tecnologia e qualidade de vida. A capacidade de usar luz para ver e tratar problemas biológicos oferece uma abordagem menos invasiva e muitas vezes mais eficaz do que técnicas tradicionais.

A seguir dividiremos de forma a exemplificar aplicações da Biofotônica na área de diagnóstico e na área terapêutica.

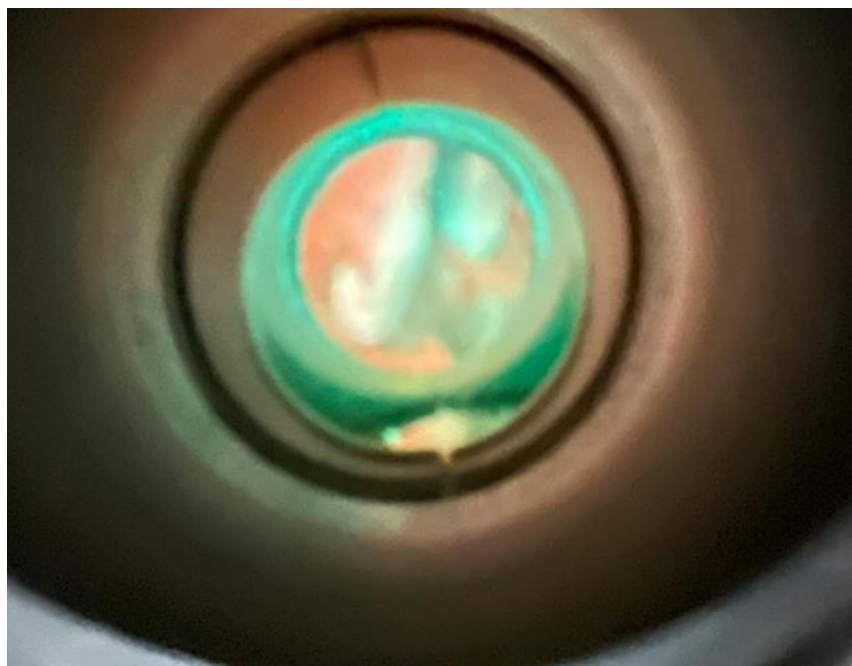
2 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS BASEADAS NOS PRINCÍPIOS DA BIOFOTÔNICA

A biofotônica revolucionou as técnicas de imagem médica e biológica. Métodos como a microscopia de fluorescência, a tomografia óptica coerente (OCT) e a espectroscopia Raman permitem a visualização de estruturas, processos biológicos e composição química com uma resolução e especificidade sem precedentes.

A microscopia de super-resolução, por exemplo, supera o limite de difração da luz, permitindo a observação de estruturas celulares em escala nanométrica. Estas técnicas não só melhoram nossa compreensão fundamental da biologia celular, mas também têm aplicações diretas no diagnóstico e tratamento de doenças.

Na Figura 2 a técnica de fluorescência por imagem pode ser observada em uma situação clínica dentro da clínica veterinária. Podemos observar em uma situação clínica a presença de biofilme bacteriano no conduto auditivo de um cão. Este tipo de detecção clínica facilita a visualização do biofilme e auxilia na educação, de por exemplo neste caso, tutores de animais a respeito da importância do controle mecânico através de limpeza da formação do biofilme microbiano.

Figura 2. Observação através de equipamento de fluorescência da imagem do biofilme (emissão vermelha) em conduto auditivo canino.

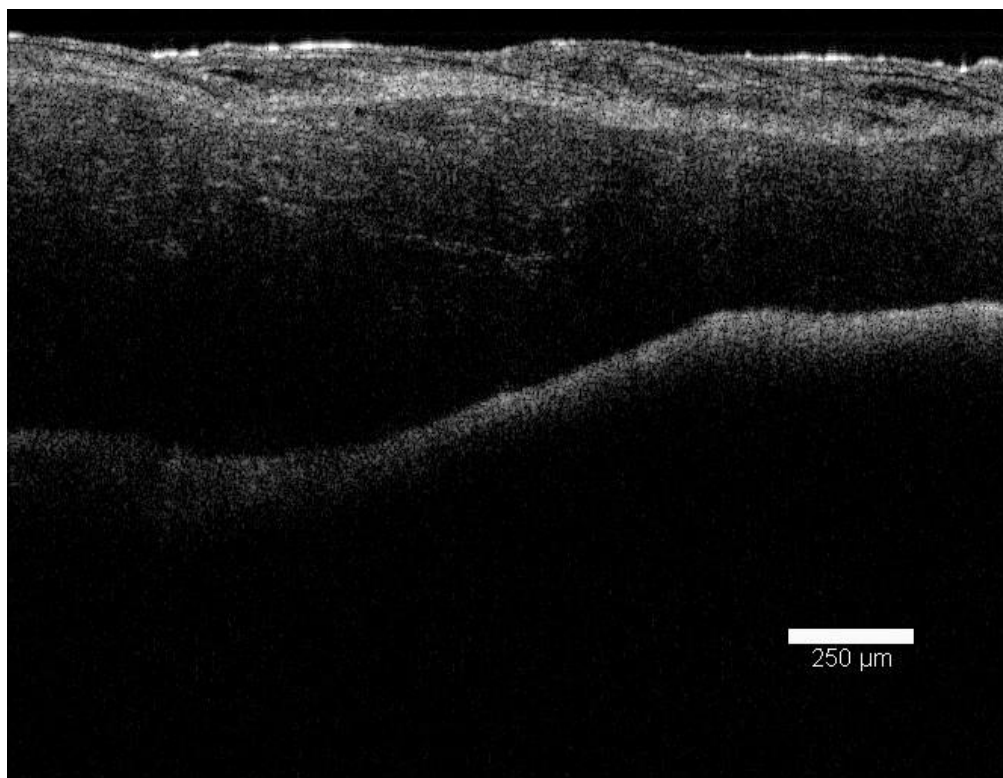


Fonte: Próprio autor

A Tomografia por Coerência Óptica (OCT, do inglês Optical Coherence Tomography) é uma técnica de imagem médica não invasiva que oferece imagens de alta resolução em tempo real de tecidos biológicos. A OCT baseia-se na interferometria de baixa coerência, que utiliza um feixe de luz dividido em dois caminhos: um caminho de referência e outro que é direcionado para o tecido alvo. Quando a luz é refletida de volta do tecido, ela se mistura com a luz que percorreu o caminho de referência. As variações no tempo que leva para a luz refletida voltar são medidas, e essas informações são usadas para construir uma imagem em duas ou três dimensões do tecido. A Figura 3 apresenta uma imagem de *zebrafish* sendo analisada pela técnica de OCT.

Podem ser observadas as camadas externas da superfície do peixe, bem como, serem mensuradas espessuras de camadas para observação dos estados de saúde e comparação com determinadas condições clínicas que podem indicar patologias.

Figura 3. Imagem de tomografia de coerência óptica (OCT) obtida em modelo animal de *zebrafish*.



Fonte: Próprio autor

A biofotônica empregada em diagnóstico foi destacada neste capítulo pelas técnicas de fluorescência e OCT. Podemos identificar que as técnicas ópticas representam um salto significativo no diagnóstico médico, permitindo visões detalhadas e funcionais de estruturas biológicas em níveis microscópicos. Enquanto este capítulo focou na fluorescência para o rastreamento de microrganismos e na OCT para visualizar estruturas internas de tecidos com precisão, é importante reconhecer que o campo da biofotônica é vasto e diversificado. Técnicas como espectroscopia Raman, microscopia confocal, e imagem por bioluminescência, embora não detalhadas visualmente aqui, também desempenham papéis cruciais em pesquisa e diagnóstico clínico.

Essas metodologias complementam as abordagens discutidas, oferecendo capacidades únicas para a análise não invasiva de tecidos vivos, contribuindo para um entendimento mais abrangente das doenças e enriquecendo a prática médica com diagnósticos e intervenções mais precisas. A



exploração contínua dessas e outras técnicas emergentes garantirá que a biofotônica continue a expandir suas contribuições na medicina, abrindo novos caminhos para descobertas e tratamentos inovadores.

3 TÉCNICAS TERAPÊUTICAS BASEADAS NOS PRINCÍPIOS DA BIOFOTÔNICA

A luz tem mudado muitos procedimentos clínicos nas áreas de atenção a saúde, oferecendo opções de tratamento menos invasivas, mais precisas e eficazes e inclusive, diminuindo a necessidade de alternativas farmacológicas. Este fato pode aumentar a sustentabilidade dos procedimentos e tratamentos relacionados aos cuidados da saúde em todos os níveis. A fim de inspirar novas possibilidades terapêuticas nessas áreas, alguns exemplos de aplicações da luz nas áreas de saúde, serão discutidas a seguir.

Lasers de alta potência

De forma geral os lasers de alta potência atuam em alta intensidade aumentando a temperatura nos tecidos alvo de forma controlada para obtenção dos efeitos terapêuticos desejados.

Na Figura 4 observamos um caso de clínico de paciente que se apresenta com remanescente radicular do elemento 14 (primeiro pré-molar superior direito). O remanescente se encontra coberto por tecido gengival e, portanto, via técnicas tradicionais, uma cirurgia deveria ser realizada para remoção do excesso de tecido, seguida pela descontaminação do conduto para posterior restauração do elemento dental.

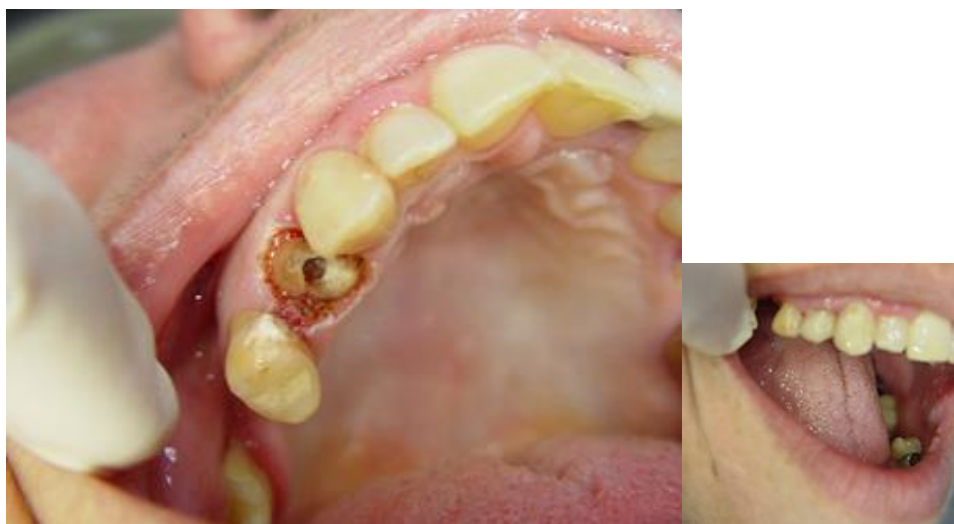
Figura 4. Imagem clínica do elemento 14 coberto por tecido gengival impossibilitando técnicas restauradoras.



Fonte: Próprio autor

Com auxílio de um laser de diodo de alta potência (3W) o tecido gengival foi removido (Fig 5) e um elemento provisório pode ser instalado na mesma consulta clínica.

Figura 5. Remoção do tecido gengival realizada com laser de diodo infravermelho (808 nm) com potência de 1,8W e reconstrução dental com emprego de elemento dental provisório.



Fonte: Próprio autor

Na área de cirurgia geral os lasers operando em alta intensidade podem remover tecidos em biopsias excepcionais tanto para a remoção de tumores como para cortar tecidos indesejados cauterizando o local de aplicação reduzindo o sangramento. Por exemplo, os lasers de CO₂ são amplamente utilizados em procedimentos cirúrgicos para cortar tecidos com precisão enquanto selam vasos sanguíneos para reduzir a perda de sangue. Lesões vasculares podem ser tratadas com lasers de corante pulsados, enquanto tatuagens podem ser removidas com lasers Q-switched.

Já a correção da visão e o tratamento de doenças oftalmológicas, como glaucoma e retinopatia diabética também podem se beneficiar das técnicas fotônicas. Um exemplo é o uso de lasers excimer em cirurgias refrativas, como o LASIK, que melhoram a visão remodelando a córnea.

Fotobiomodulação

Esta técnica é amplamente utilizada na odontologia, fisioterapia e enfermagem. Na odontologia, os lasers e leds de baixa potência apresentam uma série de aplicações que incluem aplicações como tratamento e prevenção da mucosite oral, paralisias e parestesias faciais, aumento da velocidade do tratamento ortodôntico, tratamento da hipersensibilidade dentinária, cicatrização de feridas cirúrgicas, tratamento de xerostomia, tratamento da síndrome de ardência bucal, melhora da osteointegração de implantes dentários entre outras aplicações. A maior parte destas aplicações não possui alternativas terapêuticas, ou seja, sem o uso da biofotônica essas condições clínicas são tratadas com métodos, algumas vezes paliativos, que visam melhorar os sintomas dolorosos, porém,



sem atuar diretamente na causa da doença

Esses exemplos ilustram apenas algumas das inúmeras aplicações de lasers na saúde. Cada aplicação é apoiada por pesquisas extensas que continuam a explorar novas possibilidades e melhorar as técnicas existentes, promovendo tratamentos mais eficazes e seguros para os pacientes. Ainda temos inúmeras aplicações do uso da biofotônica na fisioterapia e enfermagem que tem ganhado popularidade como ferramenta eficaz para tratamento de diversas condições, proporcionando alívio da dor, redução de inflamação e aceleração da cicatrização de tecidos. A técnica empregada geralmente é conhecida como terapia a laser de baixa intensidade ou fotobiomodulação (FBM) que é o termo aceito correntemente.

Na área de Fisioterapia algumas das aplicações incluem a reabilitação musculoesquelética uma vez que, a luz de baixa intensidade, sem efeito térmico, é usado para tratar lesões musculares, tendinites, bursites e outras condições inflamatórias. A luz de baixa intensidade, no comprimento de onda adequado, ajuda a reduzir a inflamação e promove a cicatrização dos tecidos ao estimular a microcirculação e a atividade celular. O alívio da dor é outra aplicação importante da FBM na fisioterapia uma vez que estudos demonstram que Lasers e Leds podem ser aplicados em áreas com sensibilidade dolorosa para proporcionar alívio da dor através da redução do edema e da ativação de processos de reparo tecidual.

Na área de enfermagem a FBM tem sido empregada para o cuidado com a cicatrização de feridas. A luz de baixa intensidade é usado para tratar úlceras de pressão, feridas persistentes causadas pelo diabetes e outras lesões crônicas. Ele promove a cicatrização ao aumentar a produção de colágeno e estimular a formação de novos vasos sanguíneos.

Diante do exposto neste capítulo podemos identificar diversas possibilidades para o emprego da biofotônica na área de saúde, entre elas podemos citar:

- **Menos Invasiva:** As terapias baseadas em luz não requerem cortes ou incisões além da remoção do tecido alvo, tornando-a uma opção de tratamento não invasiva.
- **Sem Efeitos Colaterais Significativos:** Quando realizada corretamente, a terapia a laser apresenta poucos efeitos colaterais, sendo uma alternativa segura a medicamentos ou procedimentos mais invasivos.
- **Aceleração da Cicatrização:** Promove processos naturais de reparação do corpo, reduzindo significativamente o tempo de cicatrização de feridas e lesões.

É importante salientar que as terapias fotônicas devem ser realizadas por profissionais treinados para garantir sua eficácia e segurança.



É fundamental uma avaliação adequada do paciente antes da execução de qualquer procedimento para determinar a adequação do tratamento, especialmente em condições de pele sensíveis ou em pacientes que tomam medicamentos que podem aumentar a sensibilidade à luz.

Conhecimento de normas técnicas e de segurança em relação aos empregos das terapias fotônicas, treinamento adequado e conhecimento clínico são essenciais para o sucesso de todas as terapias e métodos diagnósticos na área de saúde e as técnicas baseadas em luz não são exceção.

A biofotônica está revolucionando o diagnóstico e o tratamento de doenças com aplicações clínicas como terapia fotodinâmica e técnicas de imagem ótica. O impacto dessa área de estudo pode ser visto na detecção não invasiva de patologias, no tratamento mais preciso de doenças como câncer e na melhoria da regeneração tecidual.

Em resumo, a biofotônica combina os princípios da física e da biologia em um método que aumenta a compreensão e oferece soluções práticas para melhorar a saúde única envolvendo humanos, animais e meio ambiente. A biofotônica tem o potencial de ultrapassar os limites da tecnologia médica, tornando os cuidados de saúde mais precisos, eficazes e personalizados.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.



BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- GARCEZ, A. S.; RIBEIRO, M. S.; NUÑEZ, S. C. *Laser de baixa potência: princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia*. Rio de Janeiro: Elsevier Health, 2012.
- NUÑEZ, S.; GARCEZ, A. S.; RIBEIRO, M. S. *PDT - Terapia fotodinâmica antimicrobiana na odontologia*. São Paulo: Elsevier Health, 2019.
- TUCHIN, V. V. *Tissue optics: light scattering methods and instruments for medical diagnosis*. 3. ed. Bellingham: SPIE Press, 2015.
- WANG, L. V.; WU, H. *Biomedical optics: principles and imaging*. Hoboken: Wiley, 2012.
- RAJADHYAKSHA, M.; MENSAH, S. *Confocal microscopy of cutaneous tumors*. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 36, n. 1, p. 23-30, 2017.
- HAMBLIN, M. R.; HUANG, Y. Y. *Photodynamic therapy: a practical approach*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2020.
- GRATTAN, K. T. V.; MEGGITT, B. T. *Optical fiber sensor technology*. 2. ed. London: Springer, 1999.
- BAGNATO, V. S.; PAVAN, T. Z. *Laser and light technologies in medicine and biology: applications and developments*. New York: Springer, 2015.
- HANLON, E. B.; MAHADY, K. *Raman spectroscopy for noninvasive diagnostics*. *Journal of Biophotonics*, v. 11, n. 10, p. e201800113, 2018.
- STRATTON, P. F.; AALDERS, M. C. G.; STERENBORG, H. J. C. M. *Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy*. *Photochemistry and Photobiology*, v. 83, n. 5, p. 1153-1159, 2007.



APLICAÇÕES DE ONDAS MECÂNICAS EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Applications of mechanical waves in health technologies

RESUMO

O ultrassom de baixa frequência (USBF) tem sido utilizado como um procedimento eficaz e não invasivo para contorno corporal, porém, ainda não estão completamente esclarecidos os possíveis efeitos sobre o perfil lipídico plasmático após o tratamento. Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto do USBF nos biomarcadores lipídicos sanguíneos. Foram selecionadas 20 mulheres entre 24 e 45 anos, distribuídas aleatoriamente em dois grupos: Grupo USBF (n=10; tratadas com USBF) e Grupo Placebo (n=10; tratadas com o aparelho desligado). Exames laboratoriais de lipidograma, incluindo triglicerídeos, colesterol, HDL, LDL e não-HDL, foram realizados antes (T1) e 48 horas após os procedimentos (T2). O equipamento VIBRIA MAXX (HTM ELETRÔNICA, Brasil) foi utilizado em modo contínuo, com frequência de 40 KHz e intensidade de 3 W/cm², sendo aplicado por 30 minutos em cada sessão, totalizando 10 sessões. No grupo placebo, o equipamento permaneceu desligado. Um questionário de qualidade de vida adaptado do Body-QoL® foi aplicado após as intervenções. Os resultados mostraram aumento significativo de LDL apenas no grupo USBF, mas os níveis permaneceram dentro da normalidade. As participantes do grupo USBF relataram maior satisfação com o abdômen em comparação ao grupo controle, indicando que o USBF é uma técnica segura e eficaz para gordura localizada.

Palavras-chave: Gordura localizada, Síndrome metabólica, Colesterol, Triglicérides. Ultrassom de baixa frequência.

ABSTRACT

Low-frequency ultrasound (LFU) has been used as an effective and non-invasive body contouring procedure; however, its potential effects on plasma lipid profile after treatment are not yet fully understood. This study aimed to evaluate the impact of LFU on blood lipid biomarkers. Twenty women aged between 24 and 45 years were randomly assigned to two groups: LFU Group (n=10; treated with LFU) and Placebo Group (n=10; treated with the device turned off). Laboratory blood tests, including triglycerides, cholesterol, HDL, LDL, and non-HDL, were conducted before (T1) and 48 hours after the procedures (T2). The VIBRIA MAXX device (HTM ELETRÔNICA, Brazil) was used in continuous mode at a frequency of 40 KHz and an intensity of 3 W/cm², applied for 30 minutes per session, totaling 10 sessions. In the placebo group, the device remained off during the application. A body contouring quality of life questionnaire, adapted from Body-QoL®, was administered post-intervention. Results indicated a significant increase in LDL levels in the LFU group ($p < 0.05$), though values remained within the normal range. Participants in the LFU group reported greater satisfaction with their abdominal area compared to the control group, suggesting that LFU is a safe and effective technique for localized fat reduction, while maintaining lipid profile within normal limits.

Keywords: Localized Fat, Metabolic Syndrome, Cholesterol, Triglycerides, Low Frequency Ultrasound.

C.R.O. Katsuragi

0000-0001-6389-5671

Programa em Pós-Graduação em Bioengenharia – Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

R.S. Navarro

0000-0003-4351-8048

Programa em Pós-Graduação em Bioengenharia – Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

A. Baptista *

0000-0003-1591-7009

Programa em Pós-Graduação em Bioengenharia – Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

*Autor correspondente

Alessandra Baptista

alessandra.baptista@ub.edu.br



1 INTRODUÇÃO

Atualmente, os critérios de beleza tornaram-se mais rigorosos, levando muitas mulheres a optar por uma variedade de tratamentos para alcançar os resultados desejados. Essa busca incessante tem impulsionado investimentos em cosméticos inovadores, além de avanços tecnológicos em equipamentos para procedimentos estéticos.

Questões corporais como celulite, acúmulo de gordura e flacidez muscular são frequentemente referidas como síndrome da desarmonia corporal (SDC), e os tratamentos buscados têm como objetivo promover a harmonização do corpo. Dentre os dispositivos empregados nesse processo, o ultrassom se destaca como um dos mais procurados. Essa escolha pode ser atribuída ao seu caráter não invasivo e à capacidade de proporcionar resultados perceptíveis.

Embora o ultrassom seja amplamente empregado em exames de gestantes e em diagnósticos por imagem, sua aplicação se estende também à fisioterapia e aos tratamentos estéticos. Essencialmente, o ultrassom consiste em oscilações mecânicas ou cinéticas geradas por um transdutor vibratório. Quando aplicado na pele essas ondas penetram e atingem diversas camadas de profundidade.

No campo da estética, o ultrassom é utilizado para tratar gordura localizada, flacidez e perda de elasticidade da pele, oferecendo um procedimento seguro, eficaz e com boa aceitação pelos pacientes para o remodelamento corporal. A frequência do ultrassom varia entre 1 MHz e 3 MHz, sendo que frequências mais baixas permitem uma penetração mais profunda nas camadas da pele. O ultrassom é uma técnica que permite a penetração profunda nos tecidos, podendo provocar mudanças por meio de mecanismos térmicos e não térmicos. Os mecanismos térmicos estão ligados ao aumento da temperatura gerado pelo aparelho, que varia conforme o coeficiente de absorção e a espessura do tecido. A absorção, por sua vez, é influenciada pela natureza do tecido, seu nível de vascularização e a frequência utilizada.

As ondas ultrassônicas podem ser aplicadas de duas maneiras: contínua e pulsada. O método contínuo proporciona o efeito térmico máximo, que está diretamente relacionado à potência ajustada. Esse método é caracterizado por ondas sonoras contínuas, sem modulação, gerando efeitos térmicos, variações de pressão e uma micromassagem nos tecidos, nesses casos a voltagem aplicada pelo transdutor deve ser constante, com ciclos de frequência superiores a 100% durante todo o tratamento.

No modo pulsado, os efeitos não térmicos se destacam, promovendo um aumento na permeabilidade celular. Esse método é caracterizado por ondas sonoras pulsadas, com modulação de



amplitude que varia entre 16 Hz e 100 Hz, além de minimizar os efeitos térmicos e provocar alterações de pressão, nesses casos a voltagem aplicada pelo transdutor ocorre em rajadas, com ciclos inferiores a 100%. O equipamento é dividido em duas partes principais: um circuito elétrico e um transdutor. O circuito elétrico é responsável por transformar a tensão da rede em corrente alternada. O transdutor, por sua vez, recebe essa voltagem de corrente alternada, que coincide com a frequência de ressonância do cristal, permitindo a conversão da energia elétrica em energia mecânica.

Nos tratamentos para flacidez da pele, o ultrassom exerce um efeito térmico, fazendo com que as moléculas vibrem e gerem calor, o que estimula a produção de colágeno. Por outro lado, quando o ultrassom é utilizado para a quebra de lipídios, sua ação é mecânica. Nesse caso, são geradas duas formas distintas de pressão de maneira alternada, que comprimem as células adiposas até que elas se rompam.

1.1 Mecanismo de ação do ultrassom no tratamento da celulite

No tratamento da celulite, o ultrassom foi projetado para provocar um aquecimento volumétrico, o que, como efeito secundário, resulta na lipólise. É fundamental realizar um acompanhamento clínico para avaliar tanto a técnica empregada quanto os resultados a longo prazo (COSTA *et al.*, 2012). Na estética, a maioria das disfunções afetam os tecidos superficiais, especialmente o tecido conjuntivo (hipoderme). Nesse contexto, o ultrassom de 3,0 MHz é considerado o mais apropriado para o tratamento da lipodistrofia localizada.

O ultrassom é uma técnica não invasiva, que pode ser utilizada tanto em homens como em mulheres e auxilia a eliminação de gordura localizada. É indicado para indivíduos que buscam o corpo perfeito para corrigir as imperfeições. Bastante procurado, em suas variadas formas de aplicação, na intenção de melhorar a imagem corporal, autoestima e qualidade de vida. Sendo o profissional a responsabilidade utilizar o aparelho e seus recursos da melhor forma possível, com segurança, técnica e responsabilidade (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

1.2 Mecanismo de ação do ultrassom no tratamento da gordura localizada

Os procedimentos estéticos voltados para a redução da lipodistrofia localizada ou gordura localizada são considerados seguros e eficazes. É fundamental que sejam seguidas as indicações e contraindicações, e que o tratamento seja realizado semanalmente, respeitando o número de sessões estipulado de acordo com a avaliação do profissional qualificado (OLIVEIRA *et al.*, 2020).



De acordo com Ecri et al. (1999), a utilização do ultrassom contribui para a eliminação e/ou redução de gorduras localizadas. Esse equipamento é uma tecnologia que pode operar em alta ou baixa frequência e potência, oferecendo diferentes efeitos fisiológicos nos tecidos onde é aplicado. As frequências variam entre 20,0 kilohertz (KHz) e 5,0 megahertz (MHz), com potências entre 0,125 W/cm² e 5,0 W/cm². Além dos diferentes tipos de frequências desses equipamentos, existem no mercado dois tipos de cavitação diferentes: a cavitação plana, que possui um feixe multifocal com vários pontos de ação, chamado de cavidade estável; e a cavitação de feixe focado, que apresenta um feixe muito pontual chamado de cavitação instável, concentrando a energia em uma área específica. Essa produção de energia é obtida pelos equipamentos com transdutor côncavo focado com tecnologia *High Intensity Focused Ultrasound* (HIFU) (MEYER et al., 2012).

Conforme Meyer et al. (2012), a tecnologia HIFU é considerada segura, pois permite o controle da profundidade em comparação com outras metodologias. Essa técnica mantém sua energia em um ponto focal, o que resulta na lipólise e apoptose dos adipócitos. Além disso, a energia na frequência de 3,0 MHz não se dispersa da mesma forma que ocorre com os equipamentos de 1,0 MHz, levando a eliminação dos lipídios após a sessão por meio das vias fisiológicas e pelos sistemas linfático, circulatório e imunológico.

1.3 Ultrassom de baixa frequência

As ondas ultrassônicas de baixa frequência (USBF) são ondas sonoras com frequências entre 20 e 100 KHz, que, ao se encontrarem em um meio (sólido, líquido, gás), são transmitidas de uma molécula para outra (SAVOIA et al, 2010). A energia contida em um feixe sonoro diminui à medida que se propaga através de um tecido, devido aos fenômenos de reflexão e absorção.

Levando em conta o mesmo número de comprimentos de onda por ciclo, o ultrassom de baixa frequência consegue penetrar mais profundamente nos tecidos-alvo em comparação ao ultrassom de alta frequência. A quantidade de energia que atinge uma área específica é influenciada por diversas características do ultrassom, como frequência, intensidade, amplitude, foco e uniformidade do feixe, além das propriedades dos tecidos que atravessa. Assim, em frequências mais elevadas, o feixe sonoro terá menos energia disponível para se propagar, uma vez que uma maior quantidade de energia é absorvida (SORIANO, 2000).

As ondas ultrassônicas podem atravessar facilmente os tecidos moles parenquimatosos (como o tecido adiposo) e são frequentemente utilizadas para redução da camada de gordura e contorno



corporal (MORENO, 2007). A aplicação do ultrassom como agente emulsificante para o tecido adiposo foi introduzida em 1987, quando a técnica de lipoescultura assistida por ultrassom foi desenvolvida. Desde então, o ultrassom passou a ser amplamente utilizado para melhorar os resultados da lipoaspiração e promover a redução da gordura. Essa técnica, conhecida como lipoaspiração assistida por ultrassom, utiliza um feixe ultrassônico concentrado que atinge as células de gordura em uma área subcutânea específica. Isso provoca ciclos de expansão e compressão, gerando pressões negativas e positivas. Essas variações de pressão são responsáveis pela destruição da membrana celular, resultando na morte das células adiposas, sem danificar os tecidos adjacentes (PALUMBO, 2011).

A utilização de equipamentos de ultrassom com frequências entre 37 KHz e 50 KHz tem sido recomendada no tratamento da gordura localizada, e os resultados demonstram a morte celular por apoptose do tecido adiposo, uma vez que o ultrassom altera o tecido adiposo através da microrruptura mecânica e cavitação, com mínimo efeito térmico (BANI *et al.*, 2013; PALUMBO, 2011).

Nesse cenário, a aplicação do ultrassom de baixa frequência se apresenta como uma alternativa não invasiva para a redução da gordura localizada, podendo contribuir para a diminuição de biomarcadores lipídicos, como os triglicerídeos. Ademais, a redução desses biomarcadores lipídicos pode ser vantajosa na prevenção de doenças associadas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Brasil (número de aprovação: 5.761.575), e todos os participantes que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes do início da coleta de dados. Todos os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável pela experimentação humana (Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Brasil, Brasil) e a Declaração de Helsinque de 1975, revisada em 2000 e 2008.

Este é um ensaio clínico prospectivo, randomizado, quantitativo e cego envolvendo mulheres saudáveis, com gordura abdominal localizada.

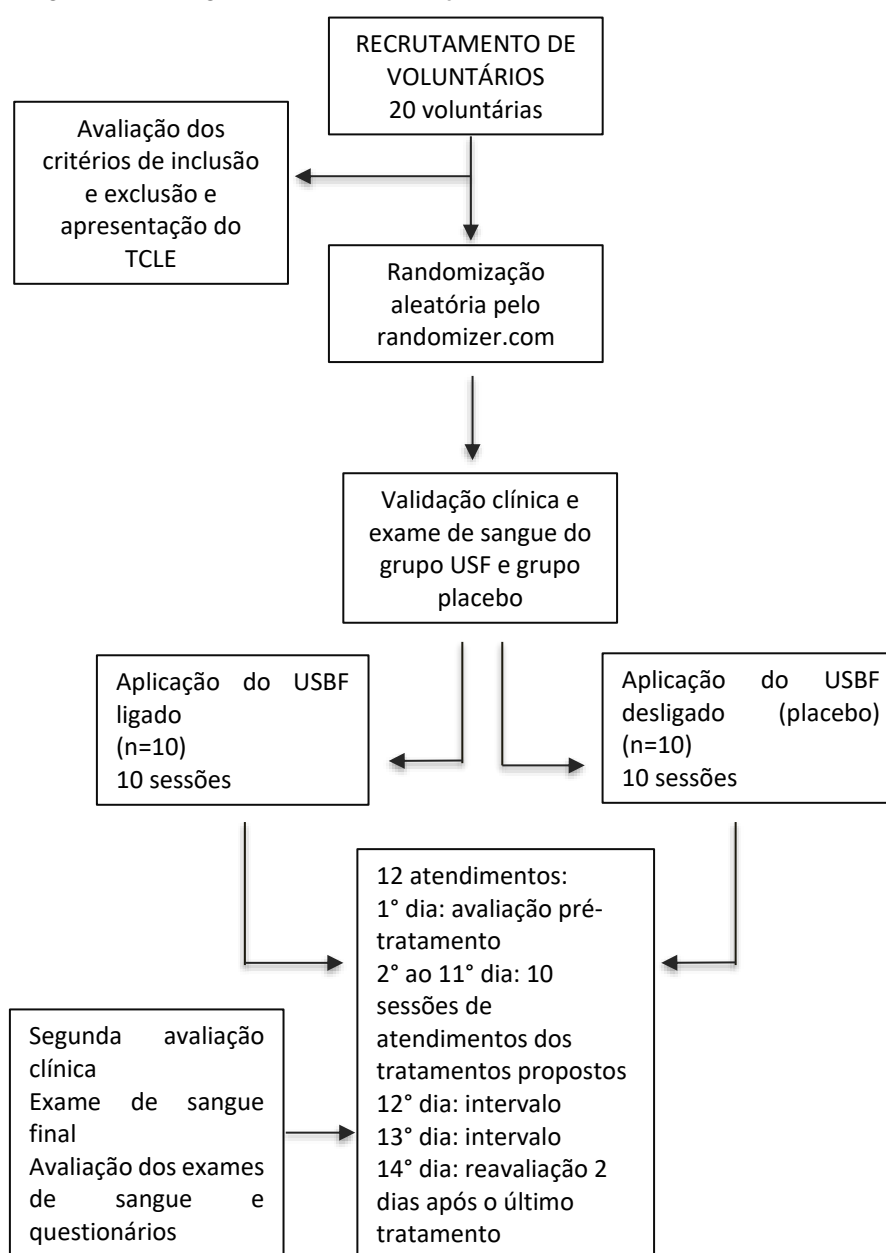
Foram selecionadas para este estudo voluntárias do sexo feminino com idade entre 30 e 45 anos, com IMC entre 21 e 25 kg/m², sedentárias, sem dietas restritivas, sem qualquer patologia ou uso contínuo de medicamentos, não usando hormônios tireoidianos, medicamentos para controle de



insulina ou medicamentos para hipertensão. As voluntárias selecionadas (n=20) foram divididas aleatoriamente em dois (2) grupos de tratamento: Grupo Ultrassom de Baixa Frequência (grupo: GUSBF; n=10) e Grupo Placebo (grupo: GP; n=10).

Durante toda execução do protocolo de tratamento proposto pela pesquisa, era conhecido apenas pela pesquisadora quem eram as voluntárias do GUSBF e do GP. Durante a seleção das pacientes, nenhuma voluntária desistiu e todas as voluntárias de ambos os grupos finalizaram as aplicações do ultrassom, conforme mostra a Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da randomização e coleta



Fonte: Próprio autor



2.1 Avaliações

Este estudo avaliou o perfil lipídico e a qualidade de vida das voluntárias com gordura abdominal localizada tratadas com USBF, comparadas com as voluntárias com gordura abdominal localizada, do grupo placebo.

Para avaliar o perfil lipídico, amostras de sangue foram coletadas antes de qualquer procedimento e 48 h após o término da última sessão. As amostras de sangue venoso foram coletadas de cada voluntária após 12 h de jejum, seguindo os padrões para coleta de materiais biológicos (materiais e kits descartáveis). As amostras foram coletadas em tubos simples e transportadas para o laboratório para investigar níveis séricos de: colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) (do inglês - *High Density Lipoproteins*), lipoproteína de baixa densidade (LDL) (do inglês - *Low Density Lipoproteins*), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) (do inglês - *Very Low Density Proteins*) e Triglicérides.

O impacto na qualidade de vida das voluntárias deste estudo foi avaliado por meio do questionário de qualidade de vida para tratamento corporal adaptado de Body-QoL®, que foi aplicado após o término das sessões de procedimento, em ambos os grupos.

2.2 Intervenções

Ao chegarem na clínica, as voluntárias foram orientadas a esvaziarem a bexiga, para que não tivessem nenhum desconforto durante o procedimento e após, foram orientadas para vestirem roupa de banho de duas peças e então foram conduzidas a uma sala de atendimento climatizada (23 °C), onde foram orientadas a deitarem na maca, em decúbito dorsal e se ajeitarem, de tal forma que ficassem em uma posição confortável. Na sequência, o abdômen foi limpo com auxílio de papel absorvente e solução de Clorexidina Aquosa 2% (Riohex® – Rioquímica) e marcado com um lápis branco em quatro lados iguais. Após a limpeza e marcação foi aplicado, em todos os quadrantes do abdômen, uma camada de gel condutor de ultrassom, sem aditivos (MERCUR® - MERCUR®) e então foi iniciado o procedimento com o equipamento de USBF, com as ponteiros previamente descontaminadas, com papel toalha e álcool 70%.

Os tratamentos foram realizados utilizando o equipamento VIBRIA MAXX (HTM Electronics, Amparo, SP, Brasil), com frequência de 40 kHz, potência de saída de 30 W, intensidade de 3 W/cm², em modo contínuo (Palumbo *et. al.*, 2011; Savoia *et. al.*, 2010). As aplicações foram



realizadas na forma de varredura, por cerca de 3 min em cada quadrante, sendo uma média de 3 min por ERA do ultrassom e o gel condutor foi reaplicado em cada quadrante antes de cada aplicação do USBF,

Dado que o tamanho de abdômen varia, de voluntária para voluntária e a indicação terapêutica de tempo se dá de acordo com o tamanho da área a ser aplicada, o tempo de aplicação total foi de 30 min para cada voluntária, tendo em vista que o equipamento VIBRIA MAXX – HTM® possui ERA de 10 cm².

As intervenções foram realizadas 3 vezes por semana, com intervalos de 48 h entre as sessões, totalizando 10 sessões. No grupo placebo, os procedimentos foram os mesmos, porém, o equipamento de USBF permaneceu desligado durante a aplicação. Por se tratar de um procedimento indolor, o uso do ultrassom, e o equipamento não emitir nenhum sinal sonoro durante a aplicação, a paciente não soube que o equipamento estava desligado.

2.3 Análise de dados

2.3.1 Marcadores lipídicos

Todas as variáveis foram verificadas quanto à normalidade usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Por serem normais e considerarem os momentos como fatores dependentes, o teste mais adequado foi o Modelo de Efeitos Mistos, que é semelhante a uma ANOVA de medidas repetidas bidirecional, mas com a vantagem de corrigir a não homogeneidade da variância. Isso ocorre porque as variáveis Triglicerídeos e LDL não apresentaram variâncias homogêneas entre os grupos. Para a configuração do Modelo de Efeitos Mistos, cada variável foi considerada como uma resposta, o fator aleatório foram os voluntários e os fatores fixos foram os grupos e os momentos. O teste de Bonferroni foi usado para comparar entre os grupos em diferentes dias do estudo.

A variável Idade, por sua vez, foi testada usando o teste t para duas amostras independentes. As análises foram realizadas usando o software Minitab, versão 21.2 (2022 Minitab, EUA). Os gráficos foram criados usando o software OriginPro 2020, versão 9.7.0.188 (OriginLab Corporation, EUA). Todos os testes foram conduzidos com nível de significância $\alpha = 0,05$.

2.3.2 Qualidade de vida

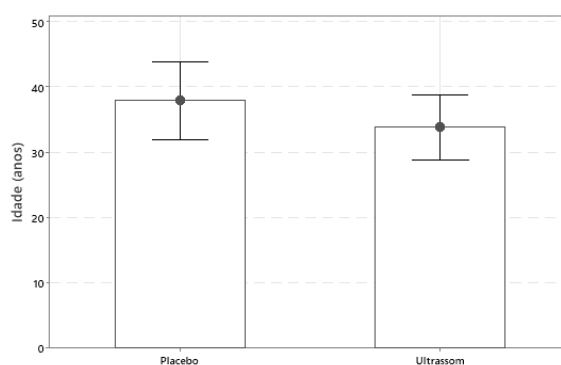


As análises foram realizadas usando o programa estatístico PRISMA (GraphPad® Software, Version 9.2.0, 2021). Todos os dados foram analisados sobre a sua distribuição utilizando o teste Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos foram analisados por meio do teste t. O nível de significância foi considerado $\alpha = 0,05$.

3 RESULTADOS

A Figura 2 mostra que não houve diferença estatística significativa, em relação a idade das participantes entre os grupos avaliados.

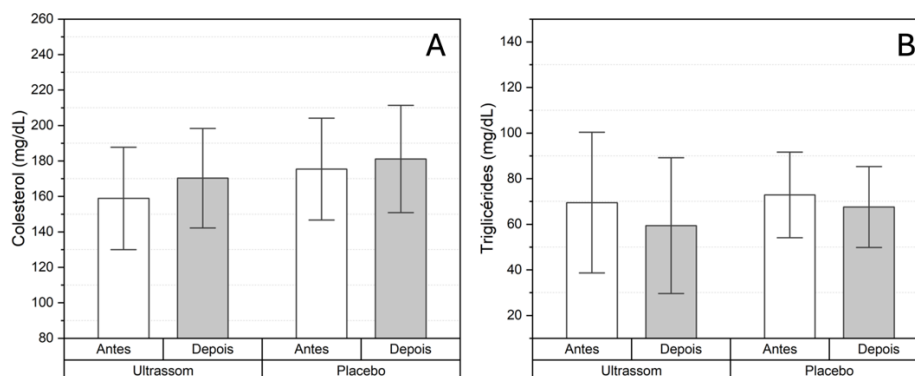
Figura 2. Idade (anos) das voluntárias: GP e GUSBF



Fonte: Próprio autor

Os resultados deste estudo mostraram que não houve alteração significativa nos níveis séricos de colesterol total (Figura 3A) e triglicerídeos (Figura 3B) em nenhum dos grupos avaliados após os diferentes tratamentos.

Figura 3. Valores médios dos níveis de colesterol total e de triglicerídeos em diferentes períodos de medição. (<200 mg/dL - valores do nível de colesterol total considerados dentro da faixa normal; <150 mg/dL - valores do nível de triglicerídeos considerados dentro da faixa normal)



Fonte: Próprio autor

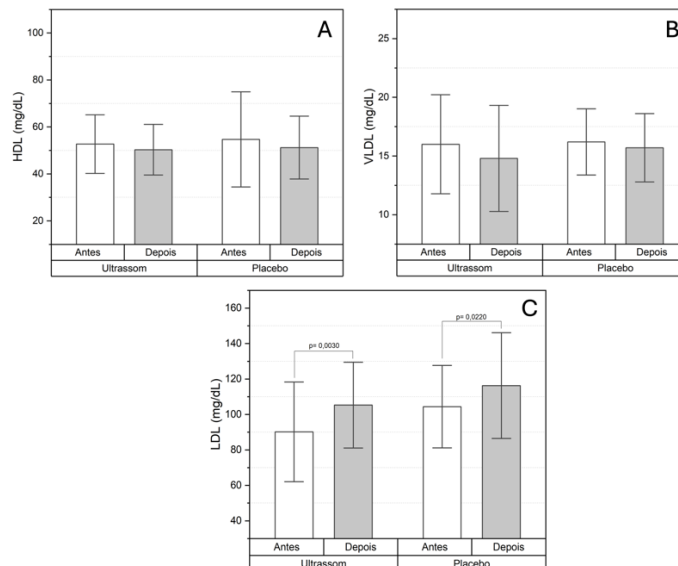
A avaliação do perfil lipídico das voluntárias após 10 sessões de tratamento com USBF mostrou que os níveis séricos de HDL, VLDL e LDL permaneceram dentro dos valores da faixa de normalidade (Tabela 1).

Tabela 1. Tabela de valores ideais do perfil lipídico (mg/dL).

Lipídios	Grupo USBF - depois do tratamento (mg/dL)	Valores limítrofes (mg/dL)
Colesterol total	<200	<200
Triglicérides	<150	<150
HDL	>60	>60
VLDL	<30	<30
LDL	<129	<129

Em relação aos níveis séricos de HDL e VLDL, os resultados deste estudo mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ou entre os momentos para o mesmo grupo (Figura 4).

Figura 4. Valores médios do nível de colesterol HDL, nível de colesterol VLDL e nível de colesterol LDL em diferentes períodos de medição



Fonte: Próprio autor

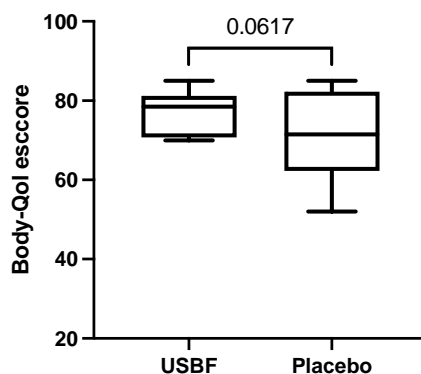
O instrumento Body-QoL® adaptado (DANILLA et al, 2016) é composto por 20 perguntas distribuídas em 4 domínios: (1) satisfação com seu corpo; (2) vida sexual; (3) autoestima e desempenho social; (4) sintomas físicos.

A pontuação pode variar de 20 (pior) a 100 (melhor). A voluntária avalia sua concordância com a afirmação em uma escala ordinal (escala Likert), variando de 1 a 5 (discordo totalmente a concordo totalmente, respectivamente). O questionário Body-QoL® foi auto-administrado, na forma impressa, sem dados pessoais das participantes.

A avaliação do escore total do questionário Body-QoL® após as intervenções não mostrou diferença estatística significativa na comparação entre os grupos: placebo e tratado com USBF (Figura 5).



Figura 5. Box-plot do escore total da avaliação do questionário Body-QoL®. USBF (Grupo tratado com ultrassom de baixa frequência); Placebo: voluntárias do Grupo Placebo

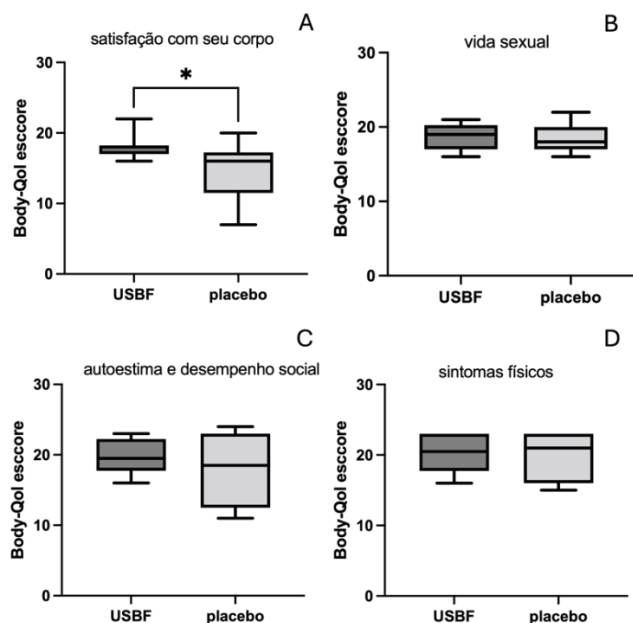


Fonte: Próprio autor

Os resultados dos domínios do questionário de qualidade de vida para tratamento corporal adaptado de *Body-QoL*® mostraram que houve diferença estatística significativa entre os grupos tratados com USBF e o grupo placebo, apenas no domínio satisfação com seu corpo ($p < 0,05$) (Figura 6 A). Em relação aos domínios: vida sexual; autoestima e desempenho social e sintomas físicos, os resultados não mostraram diferença estatística significativa entre os grupos tratados com USBF e o grupo placebo, após o término dos procedimentos (Figura 6 B, C e D).



Figura 6. (A) Box-plot do escore do domínio satisfação com o seu corpo do questionário Body-QoL® ($p= 0,0408$); (B) Box-plot do escore do domínio vida sexual do questionário Body-QoL® ($p= 0,5806$); (C) Box-plot do escore do domínio autoestima e desempenho social do questionário Body-QoL® ($p=0,1737$); (D) Box-plot do escore do domínio sintomas físicos do questionário Body-QoL® ($p= 0,3732$).



Fonte: Próprio autor

3 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar o uso do ultrassom de baixa frequência (USBF) no comportamento do perfil lipídico, a fim de determinar se haveria aumento ou não nos biomarcadores lipídicos sanguíneos e seu impacto.

Foi constatado que as voluntárias que foram tratadas com USBF não apresentaram aumento significativo nos biomarcadores lipídicos quando comparadas antes e depois do tratamento. Da mesma forma, no grupo placebo, no qual o USBF permaneceu desligado, também não foram observados aumentos significativos nos biomarcadores lipídicos. Apenas um aumento significativo no LDL foi observado após o término dos procedimentos, porém em ambos os grupos. No entanto, esse aumento pode estar relacionado à dieta e ao sedentarismo das voluntárias, uma vez que as voluntárias do grupo placebo também apresentaram aumento significativo deste biomarcador. Outra hipótese é que a coleta final foi feita 48 h após o término dos procedimentos e o efeito apoptótico ainda estaria ativo.

A grande vantagem do uso do USBF é que, sem aumento de triglicerídeos e VLDL, temos



maior segurança quanto à deposição de gordura arterial ou vascular, pois o VLDL é o colesterol responsável por transportar os triglicerídeos para as paredes dos vasos sanguíneos.

O USBF utiliza o ultrassom de forma "flat" e de alta intensidade, visando induzir apoptose nos adipócitos e, conseqüentemente, reduzir o tecido adiposo. A profundidade de ação do USBF é controlada por meio de colimação, onde o ponto quente ou zona de Fresnel está localizado a uma profundidade de 1,5 cm, não causando danos ao tecido (WATSON, 2009).

Embora essa terapia seja considerada inofensiva, esse procedimento traz alguns riscos, mesmo que mínimos, para o paciente. Portanto, é contraindicado para pacientes que apresentem alguma disfunção metabólica descompensada (aumento dos níveis séricos), doença hepática (metabolismo lipídico), hérnia abdominal (possível dor no local da aplicação), prótese metálica na área a ser tratada (pode ocorrer aumento do índice de reflexão da onda ultrassônica), patologias ativas graves (aceleração do crescimento e/ou metástases) e em gestantes (malformação fetal, por aquecimento) (FUIRINI; LONGO, 2002).

Considerando a apoptose dos adipócitos e, conseqüentemente, a redução do tecido adiposo promovida pela ação do USBF, há dúvidas quanto à segurança do tratamento, principalmente quanto ao aumento do perfil lipídico.

Foi justamente essa dúvida sobre a ação do USBF que nos baseamos neste estudo. O que influencia a via do metabolismo da gordura localizada após o uso do ultrassom é o tipo de cavitação que será aplicada (MEYER et al, 2012). No caso da cavitação plana, ocorre a cavitação estável, e no caso da cavitação focada, ocorre a cavitação instável. É justamente o tipo de transdutor (plano ou focado), a intensidade (alta ou baixa) e a frequência (dada em MHz ou kHz) que determinarão a via metabólica para eliminação da gordura localizada e se ocorrerá algum dano ao corpo do indivíduo.

O estudo mostrou que um único tratamento com ultrassom de 10 min resultou em uma pequena, mas estatisticamente significativa, redução no peso da amostra 20 min ou 18 h após o término do tratamento. Esses resultados sugerem que o efeito geral da irradiação ultrassônica não foi imediatamente aparente após o tratamento, mas se propagou ao longo do tempo. Assim, fica claro que o ultrassom plano e de alta intensidade ($3\text{W}/\text{cm}^2$) leva a um processo apoptótico em vez de necrose, o que poderia gerar um aumento inicial no perfil lipídico do indivíduo (PALUMBO et al, 2011).

Comparando os resultados antes e depois de 10 sessões de terapia de ultrassom de baixa frequência (USBF) e alta intensidade na região abdominal, este estudo revelou que a terapia



ultrassônica é eficaz não apenas na redução de gordura localizada por apoptose, mas também é segura em relação aos biomarcadores lipídicos. Isso é evidenciado pelos resultados da análise, que não indicaram aumento no perfil lipídico.

É importante ressaltar que as voluntárias não tiveram mudanças em seu estilo de vida, mantendo sua dieta regular e atividades diárias.

As sessões foram realizadas três vezes por semana, totalizando 10 sessões, e amostras de sangue foram coletadas 48 h após a última sessão do tratamento proposto. Até o momento, não há estudos de acompanhamento de médio e longo prazo sobre o perfil lipídico após o uso de USBF, indicando a necessidade de mais pesquisas nessa área. O monitoramento de longo prazo também é necessário para avaliar os efeitos de longo prazo da terapia de ultrassom.

A insatisfação com a imagem corporal pode ter um impacto negativo em vários aspectos da qualidade de vida (QV). Pacientes insatisfeitos com sua imagem corporal muitas vezes experimentam prejuízos na vida sexual, baixa autoestima, isolamento social e se sentem rejeitados por seus pares, o que pode afetar sua função no trabalho, vida social e pessoal. Assim, uma maneira confiável de medir a eficácia do tratamento através do uso do USBF é avaliar seu impacto na qualidade de vida do ponto de vista dos pacientes. Isso inclui a medição de todos os aspectos psicológicos, sociais e físicos, que um paciente pode experimentar e que possam ser atribuídos à insatisfação com a própria imagem corporal. Neste contexto, o instrumento Body-QoL pode ser facilmente usado na prática clínica, uma vez que é autoadministrado e as perguntas são feitas em linguagem acessível para leigos (DANILLA *et al.*, 2016). Os resultados deste estudo mostraram melhora significativa da QV em relação a satisfação com o corpo, baseada no questionário Body-QoL, em mulheres submetidas ao tratamento de gordura abdominal localizada com o USBF.

Ainda, é preciso estudar sobre o comportamento do USBF na redução de gordura localizada, principalmente em discernir os tipos e parâmetros de equipamentos de ultrassons disponíveis no mercado, o que ajudará muito o profissional da saúde a escolher, de forma mais segura, entre diferentes tecnologias.

Desta forma, mais estudos clínicos, que envolvam o uso do USBF, aliados a uma dieta de baixo índice calórico e a prática de atividade física, devem ser encorajados, uma vez que o USBF tem se mostrado uma excelente alternativa para a redução da gordura localizada e uma forma de evitar procedimentos mais invasivos e cirúrgicos para o mesmo fim.



4 CONCLUSÃO

Podemos concluir que o uso do ultrassom de baixa frequência (USBF) se mostrou uma técnica segura e eficaz no tratamento de gordura localizada, uma vez que, manteve os níveis do perfil lipídico, dentro da faixa da normalidade.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALDI, A. et al. Noninvasive body contouring by low frequency ultrasound: a clinical study. **Open Reconstructive and Cosmetic Surgery**, v. 3, n. 1, 2010.

BLEDA, S. et al. Elevated levels of triglycerides and vldl-cholesterol provoke activation of nlrp1 inflammasome in endothelial cells. **International Journal of Cardiology**, v. 220, p. 52-55, 2016.

BORGES, F. **Dermato-Funcional: Modalidades Terapêuticas nas disfunções estéticas**. São Paulo: Phorte, 2006.

BORGES, F. **Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas**. 2º Ed. São Paulo, SP: Editora Phorte, 2010.

CARDOSO, E. A evolução e as novas técnicas utilizadas na estética corporal. **Revista Vida Estética**, n.104. set, 2002.

COELHO, M.; OLIVEIRA, T.; FERNANDES, R. State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. **Archives of medical science**, v. 9, n. 2, p. 191-200, 2013.

COLEMAN, K. M.; COLEMAN, W. P.; BENCHETRIT, A. Non-invasive, external ultrasonic lipolysis. **Semin Cutan Med Surg**, v. 28, n. 4, p. 263-7, 2009.

DANILLA S, CUEVAS P, AEDO S, DOMINGUEZ C, JARA R, CALDERÓN ME, AL-HIMDANI S, RIOS MA, TALADRIZ C, RODRIGUEZ D, GONZALEZ R, LAZO Á, ERAZO



C, BENITEZ S, ANDRADES P, SEPÚLVEDA S. Introducing the Body-QoL®: A New Patient-Reported Outcome Instrument for Measuring Body Satisfaction-Related Quality of Life in Aesthetic and Post-bariatric Body Contouring Patients. **Aesthetic Plast Surg**, v. 40, n. 1, p. 19-29, 2016. doi: 10.1007/s00266-015-0586-56

DE JONG, J.M.A. et al. A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. **American journal of physiology-endocrinology and metabolism**, v. 308, n. 12, p. E1085-E1105, 2015.

DUBINSKY, T.J.; CUEVAS, C.; DIGHE, M.K.; KOLOKYTHAS, O.; HWANG, J.H. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. **AJR Am J Roentgenol**, v. 190, n. 1, p. 191-9, 2008. doi: 10.2214/AJR.07.2671. PMID: 18094311.

DYSON M.; POND J. B. The effect of pulsed ultrasound untissue regeneration. **Physiotherapy**. v 56. p 136-142, 1970.

DYSON, M. et al. The production of blood cell stasis and endothelial cell damage in the blood vessels of chick embryos treated with ultrasound in a stationary wavefield. **Ultrasound Med. Biol.** v 1. p 133-148, 1974.

DYSON, M. Mechanisms involved in therapeutic ultrasound. **Physiotherapy**. v 73. p 116-120, 1987.

FONSECA-ALANIZ, M.H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 216-229, 2006.

FROES MEYER. P. et al. Efeitos da ultracavitação no tecido adiposo de coelhos. **Fisioterapia Brasil**, v. 13, n. 2, p. 113-118, 2012.

FUIRINI, J. N., LONGO G. J. Ultrassom. **KLD bioequipamentos eletrônicos**, Amparo, 2002

GODOY-MATOS, A.F.; OLIVEIRA, J. Sobrepeso e Obesidade: Diagnóstico. **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**, 2004.

GUIRRO E, GUIRRO R, **Fisioterapia Dermato-Funcional, Fundamentos, recursos e patologias**. 3ª edição, São Paulo, Manole, 2002, p 560.



HANAYAMA, R. et al. Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes. **Nature**, v. 417, n. 6885, p. 182-187, 2002.

HOOGLAND, R. *Ultrasound Therapy*. 2º Ed., **BV Enraf-Nonius Delft, Rotgenweg 1**, PO Box 483, 2600 A L Delft, Holanda, 1986.

ILLOUZ, Y.G. Body contouring by lipolysis: a 5-year experience with over 3000 cases. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 72, n. 5, p. 591-597, 1983.

LEICHTWEIS, G. S. et al. Procedimentos estéticos não invasivos para o tratamento da gordura localizada e a lipoaspiração. **Salão do Conhecimento**, 2016.

MENDONÇA, L.S.; MOREIRA, J.A.R. A influência dos hormônios leptina e insulina na gordura localizada. **Revista Científica da FHO| UNIARARAS**, v. 3, n. 2, 2015.

MEYER, P.F., CARVALHO, M.G.F., ANDRADE; L.L. et al. Efeitos da ultracavitação no tecido adiposo de coelhos. **Fisioter Bras**, v. 13, n. 2, p. 113-118, 2012.

MILLER, D. L., SMITH, N. B.; BAILEY, M. R.; CZARNOTA, G. J.; HYNYNEN, K.; MAKIN, I. R. Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine. Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations. **J Ultrasound Med**, v. 31, p. 623-634, 2012.

MLINAR, B.; MARC, J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 49, n. 12, p. 1925-1935, 2011.

MORENO-MORAGA, J. et al. Body contouring by non-invasive transdermal focused ultrasound. **Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery**, v. 39, n. 4, p. 315-323, 2007.

NIWA, A.B.M. et al. Experiência no uso do ultrassom focado no tratamento da gordura localizada em 120 pacientes. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 2, n. 4, p. 323-325, 2010.

PALUMBO, P; CINQUE, B; MICONI, G; LA TORRE, C; ZOCALLI, G; VRENTZOS, N; VITALE, AR; LEOCATA, P; LOMBARDI, D; LORENZO, C; D'ANGELO, B;



MACCHIARELLI, G; CIMINI, A; CIFONE, MG; GIULIANI, M. Biological effects of low frequency high intensity ultrasound application on ex vivo human adipose tissue. **Rev. International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 24, n. 2, p. 411-422, abr/jun. 2011.

PESTANA, D. et al. Persistent organic pollutant levels in human visceral and subcutaneous adipose tissue in obese individuals—Depot differences and dysmetabolism implications **Environmental research**, v. 133, p. 170-177, 2014.

PINTO, M.C.C.S.; PEREIRA, L.P.; BACELAR, I.A. O uso do ultrassom no tratamento de lipodistrofia localizada—revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**, v. 10, n. 1, p. 485-495, 2018

REZENDE, F.A.C. et al. Aplicabilidade do índice de massa corporal na avaliação da gordura corporal. **Revista brasileira de medicina do esporte**, v. 16, p. 90-94, 2010.

RIBEIRO FILHO, F. F. et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 230-238, 2006.

ROSSI, A, B.; VERGNANINI, A. L. Cellulite: a review. **J Eur Acad Dermatol Venerol**. França, v. 14, p. 251-62, jul, 2000.

SANTARENO, S. et al. Errata ao artigo “Papel do Tecido Adiposo e dos Macrófagos no Estado de Inflamação Crónica Associada à Obesidade-Implicações Clínicas”, publicado em **Acta Med Port**, v. 21, p. 489-496, 2008. **Acta Médica Portuguesa**, v. 33, n. 3, p. 217-217, 2020.

SCHIAVO, M.; LUNARDELLI, A.; OLIVEIRA, J.R. Influência da dieta na concentração sérica de triglicérides. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, p. 283-288, 2003.

SORIANO, M.C.D.; PÉREZ, S.C.; BAQUÉS, M.I.C. Electroestética profesional aplicada: teoria y práctica para la utilización de corrientes en estética. **SOR Internacional**, 2000.



STEPHENS J.M. The fat controller: adipocyte development. **PLoS Biol**, v. 10, n. 11, p. :e1001436, 2012. doi: 10.1371/journal.pbio.1001436.

STEPHENS, J.M. The fat controller: adipocyte development. **PLoS biology**, v. 10, n. 11, p. e1001436, 2012.

SZWARCWALD, C.L. et al. Valores de referência para exames laboratoriais de colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina da população adulta brasileira. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 2019.

TER HAAR, G. **Princípios Eletrofísicos**. In Kitchen, S; Bazin, S. **Eletroterapia de Clayton**. São Paulo: Manole, 1998.

WAJCHENBERG, B.L. et al. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 145-150, 2009.

WATSON, T. **Eletroterapia: prática baseada em evidências**. Elsevier, Livingstone, 2009.

WILLIAMS R. Production and transmission of ultrasound. **Physiotherapy**. v 73. p 113-116, 1987.

YOUNG, S.R.; DYSON, M. Macrophage responsiveness to therapeutic ultrasound. **Ultrasound Med. Biol.** v 16. p 261-169, 1990.



Caenorhabditis elegans: O IMPACTO TRANSFORMADOR DE UM MODELO BIOLÓGICO NA CIÊNCIA CONTEMPORÂNEA

Caenorhabditis elegans: The Transformative Impact of a Model Organism on Modern Science

RESUMO

O nematoide *Caenorhabditis elegans* tornou-se um dos organismos modelo mais amplamente utilizados na pesquisa científica devido à sua simplicidade genética, facilidade de manipulação em laboratório e ciclo de vida curto. Inicialmente introduzido para estudos de genética e biologia do desenvolvimento, *C. elegans* rapidamente se mostrou relevante em diversas áreas da biologia moderna, incluindo neurociência, farmacologia, toxicologia e biotecnologia. Mais recentemente, o verme também tem sido integrado à bioengenharia, oferecendo insights valiosos para o desenvolvimento de dispositivos e técnicas biomédicas inovadoras. Este capítulo visa sintetizar as principais contribuições científicas associadas ao uso desse modelo biológico, com foco em suas aplicações na pesquisa biomédica e bioengenharia. Os resultados destacam avanços no entendimento dos mecanismos de regulação gênica, como a recombinação genética e a resposta ao estresse celular, além de processos de plasticidade neural e mecanismos moleculares associados a doenças humanas, como as neurodegenerativas e metabólicas. *C. elegans* também desempenha um papel crucial na triagem de novos compostos terapêuticos e na avaliação de toxicidade, além de contribuir para a engenharia biomédica através da modelagem de sistemas biológicos e testes de novos dispositivos. As conclusões reforçam que o nematoide continua sendo uma ferramenta fundamental na pesquisa biomédica, proporcionando uma plataforma eficaz para explorar mecanismos biológicos complexos e acelerar o desenvolvimento de terapias e tecnologias inovadoras, consolidando seu papel como um recurso indispensável na investigação de processos biológicos e na bioengenharia.

Palavras-chave: *Caenorhabditis elegans*, Bioengenharia, Pesquisa biomédica.

ABSTRACT

The nematode *Caenorhabditis elegans* has become one of the most widely used model organisms in scientific research due to its genetic simplicity, ease of laboratory manipulation, and short life cycle. Initially introduced for studies in genetics and developmental biology, *C. elegans* has quickly proven its relevance across various areas of modern biology, including neuroscience, pharmacology, toxicology, and biotechnology. More recently, the worm has also been integrated into bioengineering, providing valuable insights for the development of innovative biomedical devices and techniques. This chapter aims to synthesize the key scientific contributions associated with the use of this model organism, focusing on its applications in biomedical research and bioengineering. The results highlight advances in understanding gene regulation mechanisms, such as genetic recombination and cellular stress responses, as well as neural plasticity processes and molecular mechanisms associated with human diseases, including neurodegenerative and metabolic disorders. *C. elegans* also plays a crucial role in screening new therapeutic compounds and assessing toxicity, in addition to contributing to bioengineering through biological system modeling and testing new devices. The conclusions emphasize that the nematode remains a fundamental tool in biomedical research, providing an effective platform to explore complex biological mechanisms and accelerate the development of innovative therapies and technologies, thereby consolidating its role as an indispensable resource in biological research and bioengineering.

Keywords: *Caenorhabditis elegans*, Bioengineering, Biomedical research.

M.E. Cirino

Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas, Universidade Guarulhos, Guarulhos, São Paulo, Brasil

L. H. Freitas-Júnior

ORCID: 0000-0002-8904-7897

Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

J. de Moraes *

ORCID: 0000-0003-1766-7031

Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas, Universidade Brasil, São Paulo, São Paulo, Brasil

*Autor correspondente

Josué de Moraes

josue.moraes@ub.edu.br

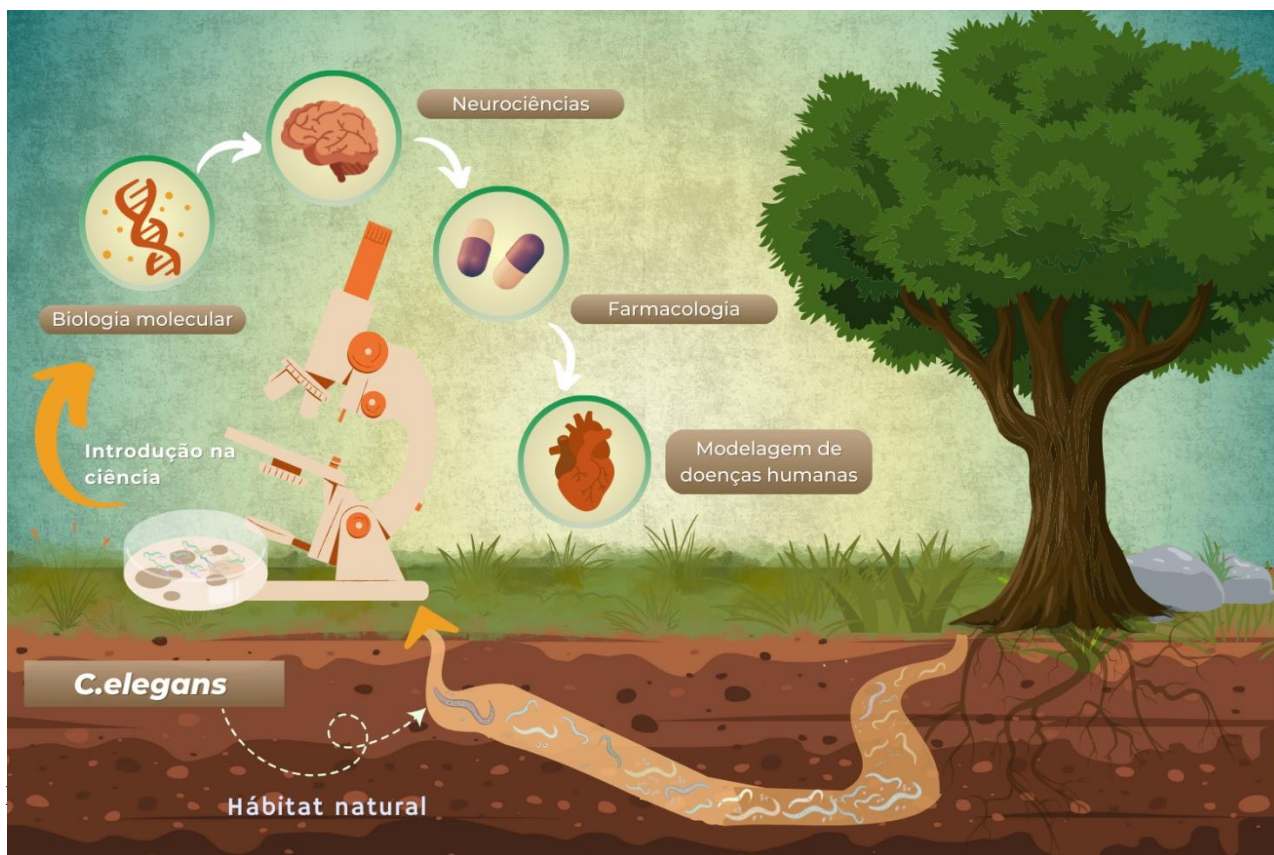


1. *Caenorhabditis elegans*: O SURGIMENTO DE UM MODELO BIOLÓGICO ESSENCIAL PARA A CIÊNCIA MULTIDISCIPLINAR

Os helmintos, ou vermes, representam um grupo biológico incrivelmente diversificado, tanto em sua fisiologia quanto em seu comportamento. Espalhados em uma gama de ambientes no mundo, esses organismos desenvolveram diferentes estratégias de sobrevivência. Assim temos de um lado, temos as espécies parasitárias, que dependem de hospedeiro(s) para desenvolver seu ciclo de vida, adaptando-se de maneiras complexas para garantir sua existência (POULIN; MORAND, 2000). Por outro lado, encontramos espécies que vivem livremente na natureza, explorando seu ambiente de forma independente. É nesse segundo grupo que *Caenorhabditis elegans* se destaca. Embora muitos nematoides sejam conhecidos por causar doenças, esse pequeno verme se tornou um modelo essencial na ciência, não por representar qualquer ameaça, mas por seu imenso valor na compreensão dos fundamentos da biologia.

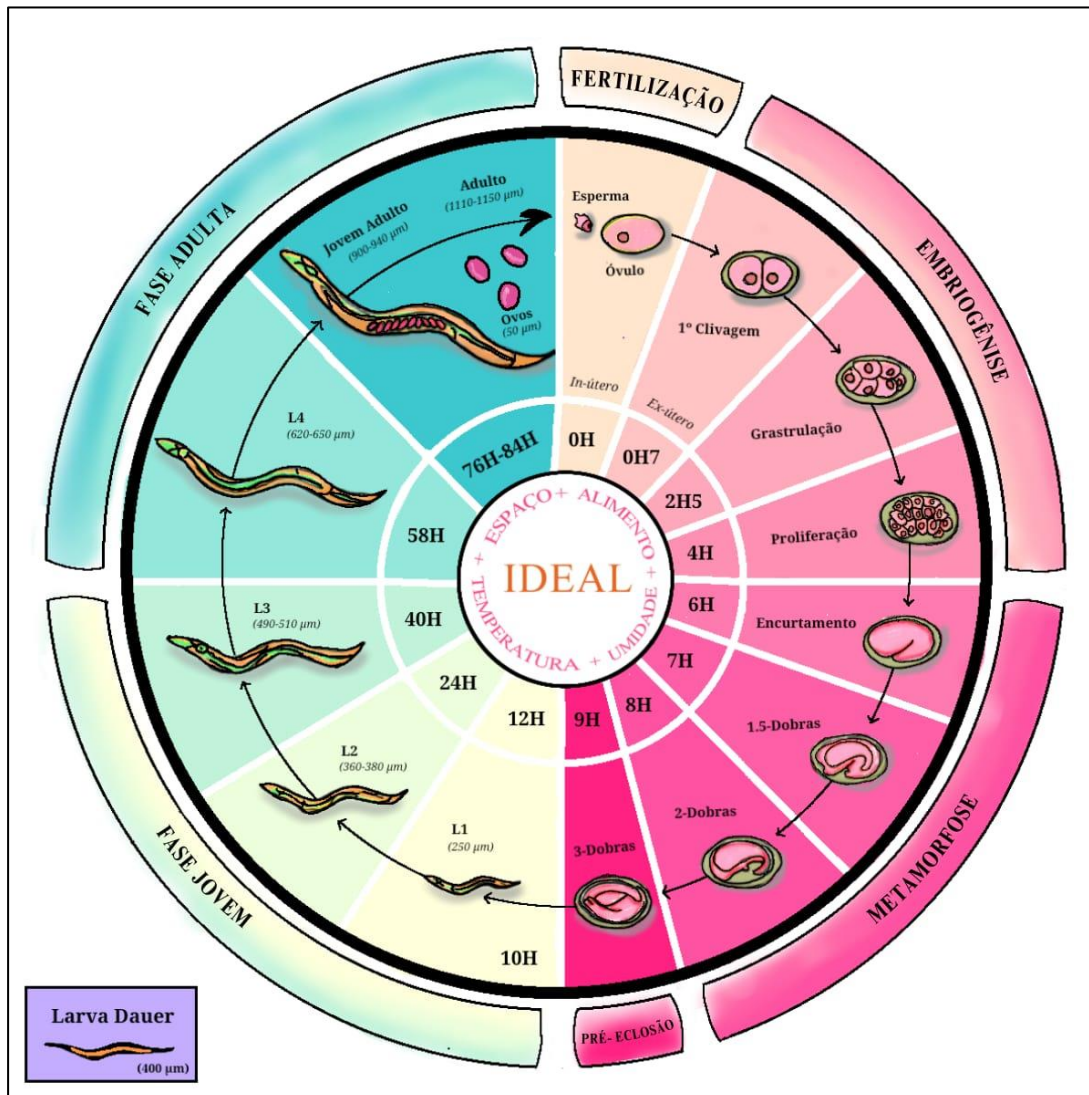
A descoberta do *C. elegans* ocorreu em 1900, quando o microbiologista francês Émile Maupas, em suas pesquisas de campo, se deparou com um pequeno verme enquanto analisava amostras de solo. Maupas, conhecido por seu trabalho na identificação e categorização de novas espécies, ficou intrigado com o organismo e decidiu estudá-lo em detalhes. Ele documentou a morfologia e o ciclo de vida do verme (FRÉZAL; FÉLIX, 2015; MAUPAS, 1900), mas ao compartilhar suas descobertas com a comunidade científica, a recepção foi morna. Décadas depois, na década de 1940, Victor Nigon aprofundou as pesquisas no pequeno nematoide, estudando seu modo de reprodução, meiose e desenvolvimento. Seu trabalho estabeleceu bases cruciais para o entendimento da sua biologia, o que seria fundamental para o uso posterior como modelo biológico (NIGON; DOUGHERTY, 1949). Nos anos 1960, *C. elegans* encontrou seu verdadeiro lugar na ciência moderna, quando Sydney Brenner reconheceu seu potencial único para estudos genéticos e em biologia celular (BRENNER, 1974), **figura 1.**

No início, o uso de nematoides como modelos de estudo foi recebido com ceticismo pela comunidade científica, que estava mais familiarizada com organismos mais complexos, como camundongos e moscas-das-frutas. No entanto, Brenner e seus colaboradores, incluindo John Sulston e Robert Horvitz, persistiram em demonstrar as vantagens únicas que *C. elegans* oferecia.

Figura 1. *C. elegans*: de verme de vida livre à ciência multidisciplinar.

Esquema ilustrativo de *C. elegans*, começando no habitat natural e se estendendo às suas principais áreas de estudo em laboratório.

Sulston dedicou anos a mapear o desenvolvimento celular do verme, observando meticulosamente cada divisão celular desde a fertilização até o estágio adulto (SULSTON; HORVITZ, 1977), **figura 2**. Seu trabalho foi crucial para entender como células específicas contribuem para a formação de tecidos e órgãos. Já Horvitz concentrou-se no estudo da apoptose, o processo de morte celular programada (HORVITZ, 1999) que é vital para o desenvolvimento saudável e a prevenção de doenças como o câncer. Esses esforços culminaram em 1998, quando o genoma completo de *C. elegans* foi sequenciado, tornando-o o primeiro organismo multicelular a ter seu genoma totalmente decifrado (*“Genome sequence of the nematode C. elegans: a platform for investigating biology”*, 1998). Este feito marcou um marco significativo na biologia moderna, consolidando a importância de *C. elegans* como um modelo biológico indispensável.

Figura 2. Ciclo biológico de *C.elegans*

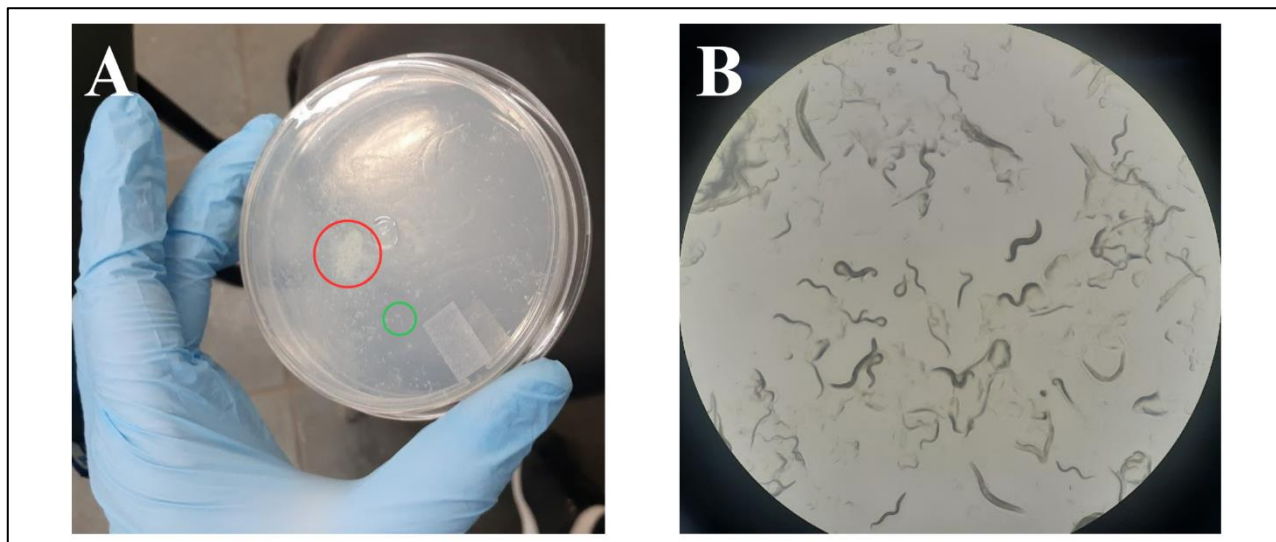
A ilustração representa o ciclo de *C. elegans* em condições ideais. Sob estresse, o verme entra na fase *daurer*, uma fase resistente que pode durar meses. Quando exposto a condições favoráveis, ele retoma o desenvolvimento normal, embora com algumas diferenças em relação às larvas que não passaram por esse processo.

O gênero *Caenorhabditis* inclui várias espécies, como *C. briggsae*, *C. remanei* e *C. tropicalis*, que, apesar de compartilharem muitas características biológicas, apresentam diferenças que se revelam valiosas para estudos comparativos em biologia evolutiva e genética. No entanto, é a espécie *C. elegans* que se destaca como a mais utilizada em pesquisas, com ênfase na linhagem N2. Essa linhagem foi adaptada para o cultivo em laboratório, onde é mantida em placas de Petri com ágar-NGM, alimentada pela bactéria *Escherichia coli* (cepa OP50), **figura 3**. Esse ambiente controlado confere um alto nível de precisão experimental, facilitando a reprodutibilidade de estudos



científicos(BRENNER, 1974).

Figura 3. *C.elegans* cultivados em placas.



C. elegans (linhagem N2), cultivados em placas de NGM-ágar e alimentados com a bactéria *E. coli* (cepa OP50). Na **imagem A**, o círculo vermelho marca a área de biofilme bacteriano, enquanto o círculo verde indica os nematoides adultos. Na **imagem B**, sob um microscópio óptico invertido, observa-se a presença de diferentes estágios larvais e ovos do nematoide.

Fora desse ambiente laboratorial, o nematoide está amplamente distribuído em diversos habitats, onde se sobrevive a variações de temperatura e umidade (FRÉZAL; FÉLIX, 2015). Esses nematoides são comumente encontrados em ambientes ricos em matéria orgânica em decomposição, como pomares e parques, onde se alimentam de microrganismos presentes nesse substrato. Apesar da documentação de diversas cepas de *C. elegans* ao redor do mundo, a espécie é mais comum em regiões temperadas da Europa, América do Norte, Ásia e Austrália (FÉLIX; BRAENDLE, 2010).

No que tange à sua fisio-anatomia, *C. elegans* é pequeno em tamanho, mas possui uma estrutura biológica completa e sofisticada. O seu sistema digestivo, que inclui boca, faringe, intestino e ânus, é totalmente desenvolvido, permitindo a metabolização eficiente dos nutrientes que consome em seu ambiente natural (AVERY; SHTONDA, 2003). Além disso, devido à exposição contínua a uma diversidade de microrganismos e predadores, fez com que obtivesse um sistema imunológico básico, mas eficaz, que detecta e neutraliza potenciais ameaças. Embora não possua células imunológicas especializadas, ele utiliza proteínas antimicrobianas e vias de sinalização, como a p38 MAPK, para combater infecções, um mecanismo simples, mas funcional em ambientes desafiadores (KIM *et al.*, 2002; SCHULENBURG; KURZ; EWBANK, 2004).

Outro componente crucial de sua fisiologia é o sistema nervoso, que, apesar de compacto,



desempenha funções vitais para o comportamento e sobrevivência do organismo. Composto por 302 neurônios, o sistema nervoso de *C. elegans* controla atividades essenciais, como a resposta a estímulos sensoriais e a coordenação dos movimentos. Esses neurônios estão conectados a células musculares longitudinais, responsáveis pelos movimentos ondulatórios que permitem ao nematoide se locomover de maneira eficaz pelo solo (“*Genome sequence of the nematode C. elegans: a platform for investigating biology*”, 1998). Esse arranjo neuromuscular é altamente eficiente, proporcionando grande capacidade de adaptação e resposta rápida a mudanças no ambiente, seja na busca por alimento ou na fuga de predadores.

2. *Caenorhabditis elegans*: UMA JORNADA CIENTÍFICA ATRAVÉS DAS ERAS

A trajetória científica de *C. elegans* pode ser dividida em diferentes eras, refletindo o progresso contínuo e as descobertas revolucionárias feitas com esse nematoide ao longo dos anos (Tabela 1). Desde sua descoberta em 1900 por Émile Maupas, até ser estabelecido como organismo modelo por Sydney Brenner em 1964, *C. elegans* passou de um simples verme de vida livre a uma ferramenta central para a biologia moderna. Durante a Era da Experimentação Genética, pesquisadores como Sulston e Horvitz desvendaram processos biológicos fundamentais, como o mapeamento celular e os mecanismos de apoptose, preparando o caminho para o sequenciamento completo do genoma em 1998. Com o reconhecimento global que se seguiu, incluindo o Prêmio Nobel em 2002, *C. elegans* se tornou uma referência para estudos de genética, doenças humanas e envelhecimento. Atualmente, na Era das Descobertas Contemporâneas, o verme continua a ser um modelo crucial em pesquisas inovadoras, como epigenética, neuroplasticidade e toxicologia ambiental, solidificando seu papel no avanço das ciências biológicas.



Tabela 1. Linha do tempo (1900-2023).

Era da Descoberta e Primeiros Estudos	
Descoberta de <i>C. elegans</i>	(MAUPAS, 1900)
<i>C. elegans</i> escolhido como organismo modelo	(BRENNER, 1974)
Desenvolvimento de técnicas de cultivo	(BRENNER, 1974)
Criação da primeira biblioteca de mutantes	(BRENNER, 1974)
Era da Experimentação Genética e Biológica	
Mapeamento completo da linha celular	(SULSTON; HORVITZ, 1977)
Descoberta dos genes de apoptose	(SULSTON; HORVITZ, 1977)
Início do sequenciamento do genoma	(RANKIN; BECK; CHIBA, 1990)
Descoberta do RNA de interferência (RNAi)	(FIRE <i>et al.</i> , 1998)
Era Genômica e Reconhecimento Global	
Sequenciamento completo do genoma	(“Genome sequence of the nematode <i>C. elegans</i> : a platform for investigating biology”, 1998)
Prêmio Nobel	(“The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2002 - NobelPrize.org”, 2002)
Modelagem de doenças neurodegenerativas	(KALETTA; HENGARTNER, 2006)
<i>C. elegans</i> é enviado ao espaço	(SELCH <i>et al.</i> , 2008)
Descoberta de vias metabólicas da longevidade	(MAIR <i>et al.</i> , 2011)
Era das Descobertas Contemporâneas	
Modelo para toxicidade ambiental	(ROSA <i>et al.</i> , 2018)
Herança transgeracional epigenética	(GREER <i>et al.</i> , 2011)
Pesquisa em neuroplasticidade	(NGUYEN; MURPHY; ANDREWS, 2019)
Triagem de fármacos neuroprotetores	(VAN PELT; TRUTTMANN, 2020)
Investigação sobre senescência celular	(KIM; SOHN; LEE, 2022)
Estudo dos efeitos de plantas medicinais	(ZARROUG <i>et al.</i> , 2023)

3. USO DE *Caenorhabditis elegans* NA GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

Sem dúvida, este é um dos campos mais explorados na biologia, oferecendo uma vasta gama de oportunidades de pesquisa. A genética moderna busca responder a questões fundamentais sobre o funcionamento do organismo humano e o papel vital que os genes desempenham em processos biológicos, tanto diretos quanto indiretos. *C. elegans*, com sua simplicidade genética e características biológicas únicas, tem sido um modelo indispensável para o avanço desse conhecimento. Ao longo dos anos, o nematoide possibilitou descobertas revolucionárias em áreas como regulação gênica, desenvolvimento celular e respostas ao estresse. Esses estudos têm contribuído significativamente



para desvendar os mecanismos pelos quais os genes influenciam a saúde e o desenvolvimento de doenças, abrindo novos caminhos para a compreensão da biologia molecular humana.

3.1.1 Recombinação genética e meiose

A recombinação genética desempenha um papel vital ao assegurar a diversidade genética e a estabilidade cromossômica durante a meiose, processo responsável pela formação dos gametas. Durante a meiose, ocorrem trocas de segmentos de DNA entre cromossomos homólogos, permitindo a variabilidade genética nas gerações futuras.

C. elegans tem sido utilizado como modelo para estudar esses processos complexos de recombinação. Desde a década de 1990, trabalhos pioneiros de pesquisadores como Anne Villeneuve e Abby Dernburg avançaram significativamente o entendimento sobre como as quebras de fita dupla de DNA, essenciais para o início da recombinação, são controladas e reparadas. Proteínas como a *SPO-11* são vitais para a indução dessas quebras, enquanto outras proteínas asseguram que o processo ocorra de maneira precisa, preservando a integridade do genoma.

Um dos genes centrais envolvidos no processo é o *spo-11*, que induz quebras de fita dupla no DNA, necessárias para iniciar a recombinação (DERNBURG *et al.*, 1998). Essas quebras são cuidadosamente reguladas por proteínas adicionais, como *DSB-1*, *DSB-2* e *DSB-3*, que controlam a precisão e a quantidade de quebras do material genético, prevenindo erros que podem resultar em mutações prejudiciais (KEENEY, 2001).

Estudos recentes, destacaram que a regulação dessas quebras é mais complexa do que se pensava, envolvendo a fosforilação de proteínas, que ajusta o número de quebras necessárias para a recombinação. A combinação de mutantes, técnicas de microscopia de fluorescência e imunoprecipitação de cromatina permitiu aos pesquisadores visualizarem a segregação cromossômica em tempo real, fornecendo detalhes sobre a formação de crossovers e a reparação das quebras de DNA (HUNTER, 2015; JOYCE; MCKIM, 2011). A partir desses experimentos, descobriu-se que erros nesse processo podem levar a doenças genéticas, como a *síndrome de Down* e certos tipos de câncer (DERNBURG *et al.*, 1998). O impacto desse conhecimento estende-se à biomedicina, abrindo portas para o desenvolvimento de terapias que visam corrigir falhas no processo de recombinação genética. Esses, e outros avanços demonstram como a recombinação genética desempenha um papel fundamental na saúde e evolução das espécies. O uso de ferramentas de edição genética, como o CRISPR-Cas9, tem proporcionado novos *insights* sobre o equilíbrio entre



diversidade genética e estabilidade cromossômica em *C. elegans*, revelando mecanismos que garantem que o processo ocorra de forma eficaz, minimizando erros que poderiam resultar em mutações prejudiciais.

3.1.2. Mecanismos de Resposta ao Estresse e Epigenética

Pesquisas sobre a resposta ao estresse em *C. elegans* trouxeram novas percepções sobre os mecanismos moleculares que permitem a adaptação a condições ambientais adversas. Um estudo em 2020 mostrou que a exposição a estresses como mudanças bruscas de temperatura e a falta de nutrientes ativa uma remodelação da cromatina, facilitando a expressão ou repressão de genes associados à sobrevivência (CHANG *et al.*, 2020). A cromatina, inicialmente compactada, sofre modificações que tornam o DNA mais acessível, permitindo uma resposta rápida e eficaz.

Esse processo é controlado por modificações epigenéticas, incluindo a acetilação e a metilação de histonas, que regulam a transcrição gênica em resposta a fatores externos. Essas modificações epigenéticas não são apenas adaptativas para o indivíduo exposto ao estresse, mas também podem ser herdadas por gerações subsequentes. Essa transmissão transgeracional de marcas epigenéticas sugere que *C. elegans* não apenas responde ao estresse de maneira imediata, mas também programa suas gerações futuras para lidar com condições adversas.

Outro estudo publicado na *Cell Reports*, revelou que a via de sinalização da insulina/IGF-1 desempenha um papel crítico na resposta ao estresse e na longevidade. Quando essa via é inibida em *C. elegans*, o verme ativa mecanismos de proteção celular, incluindo a autofagia e a resistência ao estresse oxidativo (DUMAS *et al.*, 2013). Esses mecanismos aumentam a longevidade do organismo em condições de estresse ambiental. Além disso, foi observado que a supressão dessa via também promove a preservação da integridade mitocondrial, reforçando a capacidade de adaptação do organismo. A resposta ao estresse também foi estudada no contexto da privação de alimentos, onde *C. elegans* ativa mecanismos moleculares que conservam energia e aumentam a resistência. A via FOXO/DAF-16, regulada pela redução da sinalização da insulina, foi identificada como um fator chave na modulação da longevidade e na adaptação metabólica durante períodos de escassez. As modificações epigenéticas associadas a essas respostas incluem mudanças na metilação do DNA e na modificação de histonas, que, por sua vez, afetam a expressão de genes relacionados à sobrevivência.

Essas pesquisas fundamentaram que as respostas ao estresse em *C. elegans* são altamente coordenadas e envolvem uma complexa rede de sinalização celular e modificações epigenéticas,



criando um modelo valioso para a compreensão de como os organismos se adaptam a ambientes desafiadores. Essa pesquisa também fornece uma base para investigações em organismos mais complexos, como mamíferos, oferecendo pistas sobre como as respostas ao estresse podem ser moduladas para melhorar a saúde e a longevidade.

3.1.3. RNA de Interferência e o Papel na Regulação Gênica

A descoberta do RNA de interferência (RNAi) em *C. elegans* foi um marco na biologia molecular, revelando um mecanismo pelo qual o verme silencia a expressão de genes através da introdução de RNA de fita dupla. Andrew Fire e Craig Mello, que receberam o Prêmio Nobel em 2006 por essa descoberta, demonstraram que o RNAi não apenas regula a expressão gênica, mas também defende o organismo contra o vírus. Ao injetar RNA de fita dupla no verme, observaram que genes correspondentes ao RNA eram silenciados de maneira específica (FIRE *et al.*, 1998).

Desde então, o RNAi tem sido amplamente utilizado em uma variedade de organismos para estudar a função de genes. No caso de *C. elegans*, o RNAi permitiu mapear redes de regulação gênica complexas. Essa técnica pode ser usada para estudar interações entre genes que controlam processos como o desenvolvimento embrionário, a resposta ao estresse, e a longevidade (GRISHOK, 2005). Esses estudos têm implicações diretas para o desenvolvimento de terapias baseadas em RNA, agora exploradas no tratamento de doenças humanas, como o câncer e doenças genéticas raras.

Além disso, o RNAi tornou-se uma ferramenta fundamental para a edição e manipulação genética, permitindo o silenciamento de genes em larga escala e a compreensão de sua função biológica em detalhes. Sua precisão e eficácia em *C. elegans* continuam a abrir novas fronteiras na biotecnologia e na pesquisa médica.

4. APLICAÇÕES DE *Caenorhabditis elegans* EM NEUROCIÊNCIA

A neurociência foi significativamente impulsionada pelo uso de *C. elegans* como organismo modelo. Seu sistema nervoso compacto, com conexões bem mapeadas, oferece uma plataforma acessível para o estudo de circuitos neurais e suas funções. Isso permitiu avanços na compreensão de mecanismos como a plasticidade neural, o comportamento e a resposta a estímulos, que estavam fora do alcance em modelos superiores.



3.2.1. Mapeamento do Sistema Nervoso:

Um dos maiores avanços na neurociência com *C. elegans* foi o mapeamento completo do seu sistema nervoso, conhecido como conectoma. Esse projeto pioneiro, liderado por Sydney Brenner na década de 1980, utilizou técnicas de microscopia eletrônica para visualizar fatias ultrafinas do verme. A equipe reconstruiu manualmente as conexões entre os 302 neurônios, resultando no primeiro atlas neural completo de qualquer organismo (JG *et al.*, 1986).

O conectoma revelou uma rede de sinapses altamente organizada, onde cada neurônio desempenha um papel específico na geração de comportamentos complexos, como a locomoção, o metabolismo e a busca por alimento. A precisão desse mapeamento não só revelou a estrutura dos circuitos neurais do verme, mas também como essas redes controlam comportamentos em resposta a estímulos ambientais. Essas descobertas forneceram uma base essencial para estudar como mutações genéticas podem alterar os circuitos neurais e, conseqüentemente, modificar o comportamento. A simplicidade do sistema nervoso do verme, associada à sua robustez genética, tornou possível realizar experimentos para testar como os circuitos são afetados por modificações genéticas e, assim, explorar como a estrutura e a função do sistema nervoso interagem, o que é uma realização bastante limitada em outros modelos.

Atualmente técnicas modernas de imagem e modelagem computacional é usada para refinar e atualizar o conectoma, associando o comportamento a circuitos neurais específicos. Esses avanços continuam a expandir o uso de *C. elegans* como modelo para compreender as bases neurais de comportamento, aprendizado e memória em organismos mais complexos, incluindo os humanos.

3.2.4. Circuitos Neurais e Comportamento Social

Este poderoso verme, é um exímio modelo para doenças neurodegenerativas, como alzheimer, parkinson e huntington, pesquisadores criaram linhagens transgênicas de *C. elegans* que expressam proteínas humanas neurotóxicas associadas a essas patologias, como a beta-amiloide no caso do alzheimer. Esses vermes transgênicos exibem sintomas semelhantes aos de humanos, como declínio na motilidade e na função neuronal (LINK, 1995). Esses modelos permitem o estudo das etapas iniciais da neurodegeneração em um sistema vivo, facilitando o monitoramento dos efeitos de mutações e tratamentos genéticos. Além disso, essas linhagens transgênicas têm sido usadas em triagens de fármacos, permitindo a identificação de compostos que podem mitigar ou reverter os



efeitos neurodegenerativos (COHEN *et al.*, 2009). Isso fornece uma plataforma valiosa para testar potenciais terapias, com aplicações diretas para a biomedicina, especialmente em relação ao desenvolvimento de tratamentos para doenças neurodegenerativas.

Estudos de *C. elegans* que expressam proteínas associadas ao parkinson, como a alfa-sinucleína, revelaram a formação de agregados proteicos tóxicos semelhantes aos observados nos cérebros humanos. Esses modelos foram fundamentais para desvendar as vias moleculares que levam à disfunção neuronal e à morte celular, fornecendo uma visão mais detalhada dos mecanismos que causam essas condições e abrindo portas para o desenvolvimento de novos tratamentos. A aplicabilidade desses modelos também se estende ao estudo da doença de huntington, com linhagens de *C. elegans* expressando proteínas mutantes da huntingtina, permitindo aos pesquisadores observarem em tempo real a formação de agregados proteicos e seus efeitos no comportamento e função neuronal do verme. Ao longo dos últimos anos, esses estudos avançaram nossa compreensão de como as proteínas malformadas afetam as células nervosas e como intervenções terapêuticas podem ser testadas para prevenir a neurodegeneração.

5. *Caenorhabditis elegans* NA MODELAGEM DE DOENÇAS HUMANAS

Apesar de seu pequeno tamanho e simplicidade, *C. elegans* possui um nível de similaridade com mamíferos suficiente para que diversas doenças humanas possam ser adaptadas e estudadas no verme. Essa adaptação é viável graças às vias biológicas altamente conservadas entre as espécies, permitindo que os mecanismos celulares e moleculares observados no nematoide forneçam insights valiosos sobre o desenvolvimento e tratamento de doenças em humanos. Assim, *C. elegans* se torna uma ferramenta poderosa para a investigação de processos patológicos e terapias.

3.3.1. Doenças Metabólicas

C. elegans é usado para estudar distúrbios metabólicos, como diabetes e obesidade, genes relacionados aos receptores de insulina e fatores de transcrição que regulam o metabolismo de lipídios e glicose foram analisados em mutantes do verme, permitindo avaliar o impacto da resistência à insulina no armazenamento de gordura e homeostase da glicose (ASHRAFI, 2007). Esses estudos focam em linhagens mutantes que imitam distúrbios metabólicos encontrados em humanos, permitindo uma análise detalhada de como a sinalização da insulina influencia o metabolismo. O uso



de *C. elegans* nesse campo foi crucial para a triagem de novos compostos que podem aumentar a sensibilidade à insulina e reduzir a resistência à mesma, oferecendo um caminho promissor para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para o diabetes tipo 2 (ASHRAFI, 2007).

Este sido um modelo eficiente para estudar a regulação do armazenamento de lipídios. Genes envolvidos no metabolismo de lipídios em humanos, como os que regulam a biossíntese de ácidos graxos e a degradação de triglicerídeos, têm análogos no nematoide, facilitando o estudo de como o corpo regula o acúmulo de gordura em resposta à dieta e ao ambiente.

3.3.2. Doenças Cardiovasculares

Embora o nematoide não possua um sistema cardiovascular semelhante ao dos humanos, ele tem sido utilizado para modelar os aspectos moleculares e celulares de doenças cardiovasculares, as vias que regulam a contratilidade muscular e o estresse oxidativo em *C. elegans* são altamente conservadas, tornando-o um modelo eficaz para estudar doenças como hipertensão e insuficiência cardíaca (BELLEZZA *et al.*, 2018). Pesquisadores têm explorado mutações em genes que controlam o estresse oxidativo no verme para simular condições associadas à hipertensão, estudando como o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS) provoca danos celulares em tecidos que mimetizam o coração humano.

Esses estudos oferecem *insights* valiosos sobre como o controle do estresse oxidativo pode prevenir ou tratar doenças cardíacas em humanos (WANG *et al.*, 2024). Ao investigar as vias moleculares em *C. elegans*, foi possível identificar mecanismos-chave que regulam o estresse oxidativo, o que pode ajudar no desenvolvimento de terapias para condições cardiovasculares. Com isto e a simplicidade do sistema muscular de *C. elegans* permite a identificação de interações genéticas e vias que regulam a contratilidade muscular, oferecendo um modelo simplificado para entender como esses processos são alterados em doenças humanas.

6. CONTRIBUIÇÕES DE *Caenorhabditis elegans* PARA ESTUDOS DE TOXICOLOGIA E FARMACOLOGIA

C. elegans tem desempenhado um papel fundamental na pesquisa de toxicologia e farmacologia, especialmente ao substituir mamíferos em testes preliminares de toxicidade. Historicamente, os estudos toxicológicos dependiam de camundongos ou ratos, gerando questões



éticas e altos custos. Com a introdução do verme de vida livre, os pesquisadores passaram a expor o nematoide a diversos compostos químicos para avaliar seus efeitos na sobrevivência e desenvolvimento, o que muitas vezes reflete resultados semelhantes aos observados em mamíferos (LEUNG *et al.*, 2008). Esse modelo também tem sido valioso na avaliação da toxicidade de nanopartículas e poluentes, sendo uma plataforma econômica e eficiente para testes em larga escala (BOYD *et al.*, 2016).

Em farmacologia, *C. elegans* é amplamente utilizado na triagem de bancos compostos gigantes, graças ao seu ciclo de vida curto e facilidade de manipulação. O nematoide permite que a seja rápida. Isto acelera o processo para o desenvolvimento de novos medicamentos (KALETTA; HENGARTNER, 2006). A farmacogenômica também tem se beneficiado do uso do nematoide, especialmente em estudos que investigam como variantes genéticas afetam a resposta a medicamentos, isso promove o desenvolvimento de terapias personalizadas baseadas no perfil genético dos pacientes (JOYCE; MCKIM, 2011).

7. CONCLUSÃO

Ao longo de sua relativamente breve trajetória na pesquisa científica, *C. elegans* passou de um organismo desconhecido para uma ferramenta de inestimável valor no estudo da biologia. Inicialmente empregado em investigações voltadas à genética e ao desenvolvimento, o nematoide consolidou-se como um modelo central em diversas áreas do conhecimento, como neurociência, biologia molecular, farmacologia e bioengenharia. O que começou como um sistema experimental básico agora gera contribuições significativas para o avanço da ciência.

Este capítulo destaca apenas uma fração das inúmeras descobertas científicas proporcionadas por *C. elegans*. A cada dia, novos estudos são publicados, ampliando nosso entendimento de processos biológicos complexos e revelando novas aplicações desse modelo em áreas emergentes. As descobertas derivadas das pesquisas com *C. elegans* têm sido cruciais para elucidar mecanismos celulares e moleculares e para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e técnicas em bioengenharia, reforçando seu papel como um recurso essencial para a ciência moderna.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.



AGRADECIMENTOS

Os autores expressam sua gratidão à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASHRAFI, K. Obesity and the regulation of fat metabolism. **WormBook : the online review of *C. elegans* biology**, p. 1–20, 2007.
- AVERY, L.; SHTONDA, B. B. Food transport in the *C. elegans* pharynx. **The Journal of experimental biology**, v. 206, n. Pt 14, p. 2441–2457, jul. 2003.
- BELLEZZA, I. et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. **Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research**, v. 1865, n. 5, p. 721–733, 1 maio 2018.
- BOYD, W. A. et al. Developmental Effects of the ToxCast™ Phase I and Phase II Chemicals in *Caenorhabditis elegans* and Corresponding Responses in Zebrafish, Rats, and Rabbits. **Environmental health perspectives**, v. 124, n. 5, p. 586–593, 1 maio 2016.
- BRENNER, S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*. **Genetics**, v. 77, n. 1, p. 71–94, maio 1974.
- CHANG, Y. N. et al. Epigenetic regulation in plant abiotic stress responses. **Journal of integrative plant biology**, v. 62, n. 5, p. 563–580, 1 maio 2020.
- COHEN, E. et al. Reduced IGF-1 signaling delays age-associated proteotoxicity in mice. **Cell**, v. 139, n. 6, p. 1157–1169, 11 dez. 2009.
- DERNBURG, A. F. et al. Meiotic recombination in *C. elegans* initiates by a conserved mechanism and is dispensable for homologous chromosome synapsis. **Cell**, v. 94, n. 3, p. 387–398, 7 ago. 1998.
- Details for: Modalités de la reproduction et le déterminisme du sexe chez quelques Nématodes libres / > Naturhistorisches Museum Wien catalog.** Disponível em: <<https://bibliothek.nhm-wien.ac.at/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=158233>>. Acesso em: 9 set. 2024.
- DUMAS, K. J. et al. Unexpected role for dosage compensation in the control of dauer arrest, insulin-like signaling, and foxo transcription factor activity in *Caenorhabditis elegans*. **Genetics**, v. 194, n. 3, p. 619–629, 2013.
- FÉLIX, M. A.; BRAENDLE, C. The natural history of *Caenorhabditis elegans*. **Current Biology**, v. 20, n. 22, p. R965–R969, 23 nov. 2010.
- FIRE, A. et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. **Nature**, v. 391, n. 6669, p. 806–811, 19 fev. 1998.
- FRÉZAL, L.; FÉLIX, M. A. *C. elegans* outside the Petri dish. **eLife**, v. 4, n. 4, 30 mar. 2015.
- Genetic control of programmed cell death in the nematode *Caenorhabditis elegans* - PubMed.** Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10197583/>>. Acesso em: 9 set. 2024.
- Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. **Science (New York, N.Y.)**, v. 282, n. 5396, p. 2012–2018, 11 dez. 1998.



- GREER, E. L. et al. Transgenerational epigenetic inheritance of longevity in *Caenorhabditis elegans*. **Nature**, v. 479, n. 7373, p. 365–371, 17 nov. 2011.
- GRISHOK, A. RNAi mechanisms in *Caenorhabditis elegans*. **FEBS letters**, v. 579, n. 26, p. 5932–5939, 31 out. 2005.
- HUNTER, N. Meiotic Recombination: The Essence of Heredity. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 7, n. 12, 1 dez. 2015.
- JG, W. et al. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 314, n. 1165, p. 1–340, 12 nov. 1986.
- JOYCE, E. F.; MCKIM, K. S. Meiotic checkpoints and the interchromosomal effect on crossing over in *Drosophila females*. **Fly**, v. 5, n. 2, p. 134–140, 2011.
- KALETTA, T.; HENGARTNER, M. O. Finding function in novel targets: *C. elegans* as a model organism. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 5, n. 5, p. 387–399, abr. 2006.
- KEENEY, S. Mechanism and control of meiotic recombination initiation. **Current topics in developmental biology**, v. 52, p. 1–53, 2001.
- KIM, D. H. et al. A conserved p38 MAP kinase pathway in *Caenorhabditis elegans* innate immunity. **Science (New York, N.Y.)**, v. 297, n. 5581, p. 623–626, 26 jul. 2002.
- KIM, S. S.; SOHN, J.; LEE, S. J. V. Immunosenescence in *Caenorhabditis elegans*. **Immunity and Ageing**, v. 19, n. 1, p. 1–5, 1 dez. 2022.
- LEUNG, M. C. K. et al. *Caenorhabditis elegans*: an emerging model in biomedical and environmental toxicology. **Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology**, v. 106, n. 1, p. 5–28, nov. 2008.
- LINK, C. D. Expression of human beta-amyloid peptide in transgenic *Caenorhabditis elegans*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 92, n. 20, p. 9368–9372, 26 set. 1995.
- MAIR, W. et al. Lifespan extension induced by AMPK and calcineurin is mediated by CRTC-1 and CREB. **Nature**, v. 470, n. 7334, p. 404–408, 17 fev. 2011.
- Maupas, 1900. Modes et formes de reproduction des nematodes.** Disponível em:
<<https://blog.wormbase.org/2005/09/19/maupas-1900-modes-et-formes-de-reproduction-des-nematodes/>>. Acesso em: 9 set. 2024.
- NGUYEN, L.; MURPHY, K.; ANDREWS, G. Cognitive and neural plasticity in old age: A systematic review of evidence from executive functions cognitive training. **Ageing research reviews**, v. 53, 1 ago. 2019.
- NIGON, V.; DOUGHERTY, E. C. Reproductive patterns and attempts at reciprocal crossing of *Rhabditis elegans* Maupas, 1900, and *Rhabditis briggsae* Dougherty and Nigon, 1949 (Nematoda: Rhabditidae). **The Journal of experimental zoology**, v. 112, n. 3, p. 485–503, 1949.
- POULIN, R.; MORAND, S. The diversity of parasites. **The Quarterly review of biology**, v. 75, n. 3, p. 277–293, 2000.
- RANKIN, C. H.; BECK, C. D. O.; CHIBA, C. M. *Caenorhabditis elegans*: a new model system for the study of learning and memory. **Behavioural brain research**, v. 37, n. 1, p. 89–92, 12 fev. 1990.
- ROSA, C. et al. RNA Interference Mechanisms and Applications in Plant Pathology. **Annual review of phytopathology**, v. 56, p. 581–610, 25 ago. 2018.



SCHULENBURG, H.; KURZ, C. L.; EWBANK, J. J. Evolution of the innate immune system: the worm perspective. **Immunological reviews**, v. 198, p. 36–58, abr. 2004.

SELCH, F. et al. Genomic response of the nematode *Caenorhabditis elegans* to spaceflight. **Advances in space research : the official journal of the Committee on Space Research (COSPAR)**, v. 41, n. 5, p. 807–815, 2008.

SULSTON, J. E.; HORVITZ, H. R. Post-embryonic cell lineages of the nematode, *Caenorhabditis elegans*. **Developmental biology**, v. 56, n. 1, p. 110–156, 1977.

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2002 - NobelPrize.org. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2002/summary/>>. Acesso em: 10 set. 2024.

VAN PELT, K. M.; TRUTTMANN, M. C. *Caenorhabditis elegans* as a model system for studying aging-associated neurodegenerative diseases. **Translational medicine of aging**, v. 4, p. 60–72, 1 jan. 2020.

WANG, P. et al. Reactive oxygen species: Multidimensional regulators of plant adaptation to abiotic stress and development. **Journal of integrative plant biology**, v. 66, n. 3, p. 330–367, 1 mar. 2024.

ZARROUG, S. H. O. et al. *Caenorhabditis elegans* as an In Vivo Model for the Discovery and Development of Natural Plant-Based Antimicrobial Compounds. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 16, n. 8, 1 ago. 2023.



TERAPIA FOTODINÂMICA: MECANISMOS DE MORTE E APLICAÇÕES EM ONCOLOGIA

Photodynamic Therapy: Cell Death Mechanisms and Applications in Oncology

RESUMO

O câncer, um grande problema de saúde global, está testemunhando um aumento alarmante nas taxas de incidência e mortalidade. Apesar dos avanços terapêuticos, é urgente a necessidade de estratégias inovadoras de combate a essa doença. Este capítulo aprofunda a Terapia Fotodinâmica (PDT) como um promissor tratamento adjuvante para tumores resistentes. A PDT, um método não invasivo, inflige dano oxidativo específico às membranas de organelas cruciais para o metabolismo tumoral, resolvendo potencialmente a resistência terapêutica. A terapia emprega uma molécula fotossensibilizante, luz e oxigênio para fotomodular mecanismos celulares e moleculares. O capítulo investiga ainda os fundamentos e princípios primários da PDT, os mecanismos de resistência tumoral e o papel da autofagia na resistência tumoral. O potencial da PDT em oncologia, particularmente sua capacidade de induzir morte celular regulada e exibir atividade imunológica antitumoral, tem ganhado significativa atenção no cenário da saúde pública brasileira. No entanto, o capítulo reconhece os desafios e as direções futuras da TFD, incluindo a necessidade de compreender os mecanismos de resistência e desenvolver terapias combinadas para melhorar os resultados do tratamento para pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Câncer, Terapia Fotodinâmica, Mecanismos de morte celular, Resistência ao tratamento, autofagia.

ABSTRACT

Cancer, a primary global health concern, is witnessing an alarming increase in incidence and mortality rates. Despite therapeutic advancements, there is an urgent necessity for innovative strategies to combat this disease. This chapter delves into Photodynamic Therapy (PDT), a promising supplementary treatment for resistant tumors. PDT, a non-invasive method, inflicts specific oxidative harm to the membranes of organelles crucial to tumor metabolism, potentially leading to therapeutic resistance. The therapy employs a photosensitizing molecule, light, and oxygen to photomodulate cellular and molecular mechanisms. The chapter further investigates the fundamentals and primary PDT principles, tumor resistance mechanisms, and the role of autophagy in tumor resistance. PDT's potential in oncology, particularly its capacity to induce regulated cell death and exhibit antitumor immunological activity, has gained significant attention in Brazil's public health landscape. Nonetheless, the chapter acknowledges PDT's challenges and future directions, including the necessity to comprehend resistance mechanisms and devise combination therapies to enhance cancer patients' outcomes.

Keywords: Cancer, Photodynamic Therapy, Cell death mechanisms, Treatment Resistance, Autophagy.

C.E.N. Sanches

ORCID Id: 0000-0003-2843-0144

Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

M.D. Suariani

ORCID Id: 0009-0006-1392-1433

Universidade Federal de Uberlândia,
Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

T.M. Tsubone

ORCID Id: 0000-0003-4795-4568

Universidade Federal de Uberlândia,
Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

W.K. Martins-Gardesani

ORCID Id: 0000-0003-1502-4606

Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

**Autor correspondente*

Waleska Kerllen Martins Gardesani

waleska.gardesani@ub.edu.br



1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde global significativo, com taxas de incidência e mortalidade em ascensão, sendo mais prevalente em idosos até 70 anos (WHO, 2019). De acordo com o GLOBOCAN, foram registrados 19,3 milhões de novos casos e quase 10 milhões de mortes (SUNG *et al.*, 2021).

O câncer é uma doença complexa e multifatorial. E apesar dos avanços recentes em quimioterapias, hormonioterapias, imunoterapias, e ainda, em terapias-alvo orientadas por biomarcadores tumorais, o prognóstico para pacientes oncológicos ainda é desafiador. As novas terapias, mais específicas e menos prejudiciais, visam modular mecanismos pró-morte, como a apoptose intrínseca ou extrínseca, para eliminar células tumorais. No entanto, muitos tipos de câncer, incluindo melanoma cutâneo e tumores de mama, cabeça e pescoço, podem escapar a esses mecanismos, piorando o prognóstico. Essa resistência trata-se de uma das 14 competências adquiridas pelo câncer humano ao longo da sua progressão (HANAHAN, 2022).

Além disso, outro mecanismo que atribui vantagem seletiva e escape terapêutico é autofagia, a qual confere várias competências às células tumorais, incluindo progressão tumoral, trombose e metástase relacionadas ao câncer, dormência do câncer ligada ao comportamento e quiescência das células-tronco, transição epitélio-mesenquimal (EMT), comunicações intercelulares, interações célula-estroma e microambiente tumoral (TME), respostas imunes, resistência ao tratamento e resposta tumor-adaptativa (HECTOR GRASSO *et al.*, 2021).

Logo, estratégias que modulam diferentes vias de morte celular podem oferecer alternativas complementares ou substitutas à ativação da apoptose. Além de algumas drogas reposicionadas na oncologia como cloroquina, como revisado por Martins *et. al* (2021), a Terapia Fotodinâmica ou Photodynamic Therapy (PDT) tem-se destacado como terapia promissora contra tumores resistentes à morte regulada, e a outros mecanismos de supressão tumoral, como discutido neste capítulo (MARTINS *et al.*, 2021b, 2021c).

2 PRINCÍPIOS DA TERAPIA FOTODINÂMICA

PDT por ser uma abordagem não invasiva que causa danos oxidativos específicos nas membranas das organelas, tem potencial para combater a resistência terapêutica. Esta seção discute



tanto os princípios e componentes principais da PDT, como também os mecanismos de resistência tumoral e o papel da resposta autofágica.

2.1. Definição e História da PDT

A PDT como terapia antitumoral tem sido considerada segura e eficaz, pois possibilita a remissão seletiva do câncer, preservando os tecidos normais circundantes (TSUBONE *et al.*, 2021). Outras vantagens da PDT em relação aos tratamentos convencionais antitumorais incluem: 1) não indução de resistência quimioterápica, já que direciona o fotodano às organelas membranosas, como mitocôndria, lisossomas, e retículo endoplasmático (RE), as quais são essenciais para a homeostase celular; 2) preservação da arquitetura tecidual, proporcionando uma melhor recuperação e regeneração em comparação ao tratamento tumoral eletivo como a excisão cirúrgica ou radioterapia; 3) uma diversidade de vias de administração ao paciente, como a via intravenosa, intraperitoneal ou tópica, as quais possibilitam a biodisponibilidade do seu componente, uma molécula fotossensível, a qual é fotoativada especificamente e seletivamente em sítios teciduais tumorais; e 4) pode ser adjuvante em combinação à excisão cirúrgica de diversos tipos histológicos tumorais incidentes tanto no mundo quanto no Brasil, como câncer de pulmão, cabeça e pescoço, pele não melanoma, próstata e mama (KIM; CHANG, 2023).

O câncer de mama feminino contempla a primeira posição como o mais incidente mundialmente (11,7%), seguido por câncer de pulmão (11,4%), próstata (7,3%); e pele não-melanoma (6,3%) (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, estima-se 704 mil novos casos por ano entre 2023 e 2025. As regiões Sul e Sudeste concentram cerca de 70% desses casos. O câncer de pele não melanoma é o mais incidente (31,3%), seguido por câncer de mama feminina (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,4%), pulmão (5,3%) e estômago (3,9%). O câncer de pele não melanoma é o mais comum em ambos os sexos, seguido pelo câncer de próstata em homens (21%) e pelo câncer de mama em mulheres (20,3%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Tal biotecnologia com base em danos oxidativos intracelulares tem sido considerada como inovadora, segura e eficaz, sendo regulamentado a sua incorporação no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), para tratamento de câncer de pele não melanoma do tipo carcinoma basocelular

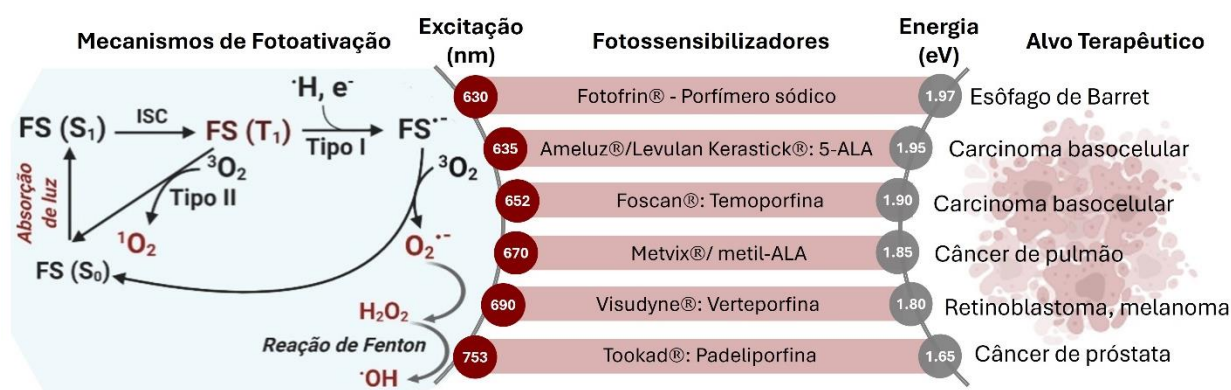


(CBC) superficial e nodular, conforme a Portaria SECTICS/MS nº 46, de 5 de setembro de 2023 (BRASIL, 2023).

2.2. Componentes da PDT: fotossensibilizadores, luz e oxigênio

A PDT é definitivamente menos invasiva, mais precisa e segura em comparação a outras intervenções antitumorais, como a cirurgia, quimioterapia e radioterapia (MARTINS *et al.*, 2021c). Como estratégia biofotônica contempla a molécula fotossensibilizadora (FS), a luz (fonte de fótons) e oxigênio ($^3\text{O}_2$) como componentes essenciais para a fotoativação de mecanismos celulares e moleculares, e que gera espécies reativas de oxigênio (ERO). Os princípios fotofísicos provindos da fotossensibilização na PDT se fundamentam na absorção de fótons da onda eletromagnética (luz) a um específico comprimento de onda ($h\nu$) pelo FS, em presença de $^3\text{O}_2$. O $h\nu$ pode compreender desde 400 a 800 nm, dependendo do FS, e assim, a PDT contempla tanto luz visível com menor penetrância a 400 nm quanto com maior penetrância tecidual a 800 nm. Contudo, o uso da PDT na oncologia tem empregado a luz vermelha (630 a 750 nm), ou seja, com energia em fótons (eV) de 1,97 a 1,65, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Mecanismo da Terapia Fotodinâmica e os fotossensibilizadores mais comumente empregados para o tratamento de tumores humanos.



Legenda: Tipo I – transferência de elétrons e Tipo II – transferência de energia, gerando ERO. Todas as espécies oxidativas são capazes de danificar biomoléculas e podem desencadear a morte celular.

Fonte: Adaptado de Martins *et al.* (MARTINS *et al.*, 2021c).



Embora os componentes FS e luz sejam inofensivos isoladamente, quando combinados propiciam uma intervenção antitumoral seletiva, localizada, eficaz e segura. Isso evita danos às células normais circundantes à massa tumoral, evitando assim diversos eventos adversos da quimioterapia sistêmica, como alopecia, mucosite oral, imunossupressão, cardiotoxicidade e reações de hipersensibilidade aos antineoplásicos, como paclitaxel.

Conforme revisado por Martins *et. al* (2021), a fotoativação seletiva e específica do FS resulta na geração de estados excitados reativos (estados excitados singlete e tripleto), bem como várias EROS, como oxigênio singlete (1O_2), radical hidroxila ($^{\bullet}OH$), íon superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (MARTINS *et al.*, 2021c).

Inicialmente, o FS em seu estado fundamental (S_0) absorve fótons provenientes da luz com consequente mudança para em um estado único de excitação, representado por S_1 na Figura 1. Em seguida, a partir do estado S_1 há conversão para um estado excitado tripleto T_1 , em decorrência da mudança no spin do elétron por meio de um processo denominado cruzamento entre sistemas ou *intersystem crossing* (ISC). Devido à sua nova configuração de spin, o FS tripleto T_1 pode se manter excitado em tempo suficiente para interagir com espécies próximas, resultando em dois mecanismos principais de fotossensibilização – Processo tipo I ou tipo II. No tipo I há uma transferência de elétrons do FS tripleto T_1 a componentes intracelulares biológicos, com formação de FS radicalar aniônico ($FS^{\bullet-}$). Esse $FS^{\bullet-}$ pode reduzir o oxigênio molecular 3O_2 ao radical superóxido $O_2^{\bullet-}$, o qual pode ser subsequentemente reduzido por reações Fenton a outros radicais livres como $^{\bullet}OH$ e H_2O_2 . Por outro lado, no tipo II há transferência de energia do FS tripleto T_1 para o oxigênio molecular 3O_2 , com consequente geração oxigênio singlete 1O_2 , um oxigênio em estado altamente reativo. Essas EROS podem oxidar eficientemente e seletivamente organelas membranosas tumorais, danificando-as irreversivelmente (TSUBONE *et al.*, 2021). A abrangência da seletividade da organela-alvo e o grau de fotodano irreversível ditam diversos mecanismos de morte celular programada, como discutido na seção 3 deste capítulo.

2.3. Mecanismo de Ação da PDT

PDT contempla como alvo intracelular dependendo das características físico-químicas do FS organelas membranosas como mitocôndrias, lisossomos ou RE. Tais organelas estão intrinsecamente correlacionadas a diversas vias de sinalização responsáveis por diversas funções



celulares, tais como manutenção da homeostase e integridade genômica garantida pela autofagia, resolução de estresses celulares intrínsecos ou extrínsecos, promoção de crescimento e diferenciação celular, dentre outros (MARTINS *et al.*, 2021c).

Como consequência, as respostas celulares serão diretamente dependentes da organela e do tipo de fotodano direcionado à membrana da organela alvo, conforme revisado por Tsubone *et al.* (2021). Embora não seja trivial desafiar células com danos específicos de organelas, terapias-alvo direcionadas às organelas como a PDT tem contornado muitos desafios na oncologia. Isso é especialmente relevante na PDT, uma vez que os danos fotoinduzidos por elas só ocorrerão em locais onde os FSS se localizam. Portanto, independentemente de onde os fótons se difundem, o dano só ocorrerá onde os FSS estiverem concentrados (TSUBONE *et al.*, 2021).

Outro aspecto a ser considerado na PDT independente do dano foto-oxidativo a organelas membranosas é o benefício que a própria luz pode fotobiomodular. Quando absorvida por aceptores endógenos presentes em tecidos adjacentes à massa tumoral, a PDT adjuvante pode promover manejo da dor crônica, resolução da atividade pró-inflamatória dos tumores, e ainda, regenerar regiões ulceradas devido à cirurgia ou radioterapia. A fotobiomodulação (FBM) tem sido considerada uma excelente estratégia terapêutica para o manejo de úlceras cutâneas, conforme revisado por Felician *et al.* (2023). E quanto maior o comprimento de onda da luz empregada no protocolo terapêutico da PDT, maior a seletividade celular em tumores sólidos de maior extensão vertical, o que por sua vez implica em menor absorção por tumores menos espessos. Por outro lado, comprimentos de onda menores têm um direcionamento mais superficial, pois são mais absorvidos pela epiderme ou derme. O direcionamento tecidual por terapias biofotônica como PDT e FBM depende da gama de cromóforos presentes na massa tumoral e o tecido não-neoplásico circundante, que tem coeficientes de espalhamento e absorção e, por sua vez, é altamente dependente do comprimento de onda (FELICIAN *et al.*, 2023).

Sabe-se, por exemplo, que a profundidade de penetração de 1% da intensidade da luz é atingida em 1,0 mm com luz azul (400 nm), enquanto isso é de cerca de 3,0 mm e 5,4 mm com luz verde e vermelho-profundo, a comprimentos de onda de 550 e 750 nm, respectivamente (ASH *et al.*, 2017). Muito embora esses aspectos possam interferir positivamente na remissão tumoral, há poucos estudos direcionados ao benefício isolado do componente luz da PDT. Portanto, tornam-se urgentes esforços científicos voltados à PBM do tecido normal circundante ao tumor possam

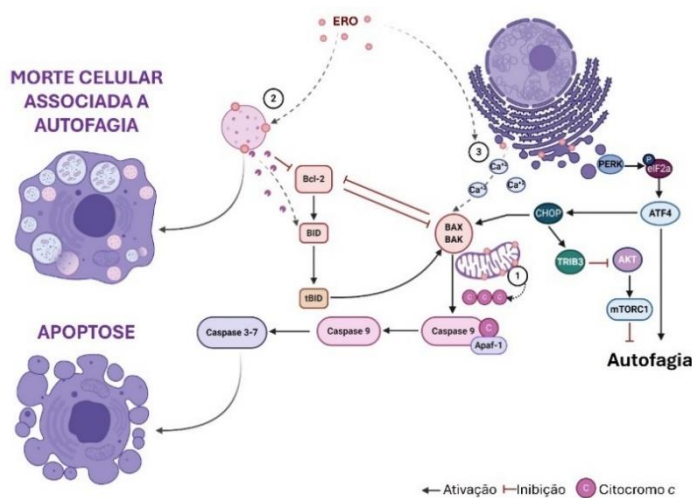


contribuir para a promoção de saúde e melhora do prognóstico do paciente oncológico, já que pode resolver a inflamação e dor crônica.

3 MECANISMOS DE MORTE CELULAR

Nesta seção, será discutido como o dano foto-oxidativo nas organelas membranas representa eventos-chave na PDT, os quais comprometem a homeostase celular e, por sua vez, implicam em morte celular programada ou não-programada. Levando-se em consideração que diferentes consequências podem ser necessárias e esperadas em distintas intervenções, direcionamos a discussão para os desfechos biológicos decorrentes dos danos fotooxidativos especificamente impostos nas membranas das organelas-chave, que são, mitocôndrias, lisossomos e RE, conforme revisado por Tsubone *et. al* (2021) e resumido na Figura 2.

Figura 2: Fotodano à organela e principais consequências.



Fonte: Adaptado Tsubone *et al.* (TSUBONE *et al.*, 2021).

As EROs geradas pela PDT podem especificamente impor danos nas membranas de organelas chave, incluindo mitocôndrias (1), lisossomos (2) e retículo endoplasmático (3), com consequente indução de morte celular controlada (Figura 2). Ao direcionar o fotodano oxidativo às essas organelas a PDT pode ativar diversos mecanismos de morte celular programada, que podem variar dependendo do tipo de FS utilizado, sua localização celular (organela alvo) e a



intensidade da exposição à luz. Nesta seção serão considerados os mais comumente ativados pela PDT em tumores humanos.

3.1 Apoptose

Apoptose é um processo de morte celular programada crucial para manter a homeostase tecidual e eliminar células danificadas ou tumorais, podendo ser fotoinduzida pela PDT com envolvimento de vários mecanismos e vias chave. Por promover danos foto-oxidativos às mitocôndrias, a PDT promove a liberação de citocromo *c* no citosol, o qual desencadeia a ativação de caspases, uma família de proteases que desempenham um papel vital na fase de execução da apoptose intrínseca. O dano foto-oxidativo mitocondrial mediado pela PDT é frequentemente resultado da fotossensibilização direta da membrana mitocondrial ou da geração de EROs dentro das mitocôndrias (via 1, Figura 2). Alguns estudos sugerem que a PDT pode aumentar a expressão de receptores de morte na superfície celular, facilitando a apoptose através de vias extrínsecas. Isso envolve a ativação da caspase-8, que pode então ativar caspases efetoras a jusante. Por outro lado, quando direcionada aos lisossomos pode levar à liberação de enzimas lisossomais no citosol, como catepsinas, contribuindo para a ativação da apoptose intrínseca. O dano lisossomal está associado à ativação das proteínas da família Bcl-2, como BAX e BAK, que promovem a liberação de citocromo *c* das mitocôndrias (via 2, Figura 2).

Além disso, o dano foto-oxidativo direcionado ao ER (fotox-ER) é capaz de ativar apoptose. PDT com nanopartículas de FS direcionado ao ER gera estresse severo nesta organela, com consequente superexpressão da Proteína Homóloga C/EBP (CHOP) e efluxo paralelo de Ca^{+2} do ER (via 3, Figura 2) que então induz a apoptose celular relacionada às mitocôndrias (LI et al., 2019b). Este efeito fotox-ER já foi mostrado usando outros FSs como os complexos organometálicos Ir(III) (YUAN et al., 2019), hiperecina (BUYTAERT et al., 2006). O fotox-ER promovido pela hiperecina promove uma perda funcional do regulador ER- Ca^{+2} ATP2A2/SERCA2 com consequente interrupção da homeostase intracelular de Ca^{+2} , levando finalmente à translocação mitocondrial de BAX, liberação de citocromo *c* e ativação de caspase-3 eventos-chave da apoptose intrínseca (BUYTAERT et al., 2006).

A fotox-ER mediada por PDT também se associa a alterações no ambiente de dobramento do ER, causando o acúmulo de proteínas desdobradas (UPR) no lúmen desta organela e consequente



ativação de uma quinase do ER semelhante a PKR (PERK), capaz de induzir a apoptose, vide via 3 Figura 2. Resumidamente, PERK é capaz de ativar o fator de transcrição pró-apoptótico CHOP via sinalização canônica PERK-eIF2 α -ATF4 com consequente superexpressão de apenas proteínas BH3, levando à ativação de BAX e mediação da cascata de apoptose intrínseca mitocondrial. Além de também promover a transferência rápida de sinais foto-oxidativos do ER (por exemplo, hidroperóxidos lipídicos) para as mitocôndrias com consequente oxidação sustentada de cardiolipina e apoptose mediada por BAX (VERFAILLIE *et al.*, 2012). A PDT usando o FS EtNBSe também pode induzir fotox-ER via PERK–eIF2 α -ATF4, mas que está estreitamente associada à ativação da autofagia como mecanismo de resistência a PDT (CHEN *et al.*, 2018).

Sabe-se que devido à elicitación de maior proteotoxicidade, tumores submetidos a fotox-ER ativam a autofagia para livrar-se de proteínas fotodanificadas ou desdobradas. Portanto, qualquer processo que aumente a proteotoxicidade deve aumentar a exposição à CALR e vice-versa, que é o caso conforme revisado por Tsubone *et. al* (TSUBONE *et al.*, 2021). Contudo, combinando PDT a inibidores da autofagia pró-sobrevivência consegue-se dirimir a resistência terapêutica com consequente aumento de remissão tumoral. Exemplos, incluem PDT associada ao silenciamento da proteína da maquinaria autofágica, como ATG5, acentua fotox-ER-hiperecina, com consequente aumento da fosforilação de eIF2 α e promoção de morte apoptótica (GARG; AGOSTINIS, 2014).

3.2 Morte celular imunogênica

Após a rápida e seletiva geração de EROs pela PDT direcionadas ao RE há promoção de estresse fotooxidativo (fotox-ER) com consequente ativação de morte celular imunogênica (MCI) e apoptose, conforme revisado por Tsubone *et. al* (TSUBONE *et al.*, 2021).

Resumidamente, no mecanismo MCI há emissão de moléculas imunoestimulatórias, incluindo a exposição de calreticulina (CALR) na superfície celular e a liberação de HMGB1 e ATP. A fotox-ER induzida pelo FS hipericina, por exemplo, provoca a liberação dessas moléculas e a exposição superficial de CALR, levando à maturação das células dendríticas (DC), produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e estimulação de células T, como CD⁴⁺ ou CD⁸⁺, com consequente respostas imunes antitumorais (GARG *et al.*, 2012; GARG; DUDEK; AGOSTINIS, 2013).



3.3 Morte celular dependente de lisossomas

Os lisossomos, organelas presentes em quase todas as células eucarióticas, têm como principal função a digestão de cargas extracelulares e a reciclagem de macromoléculas intracelulares, como componentes celulares envelhecidos ou danificados. E assim representam um papel importante na homeostase celular, por serem cruciais na proficiência da autofagia (MARTINS *et al.*, 2021b).

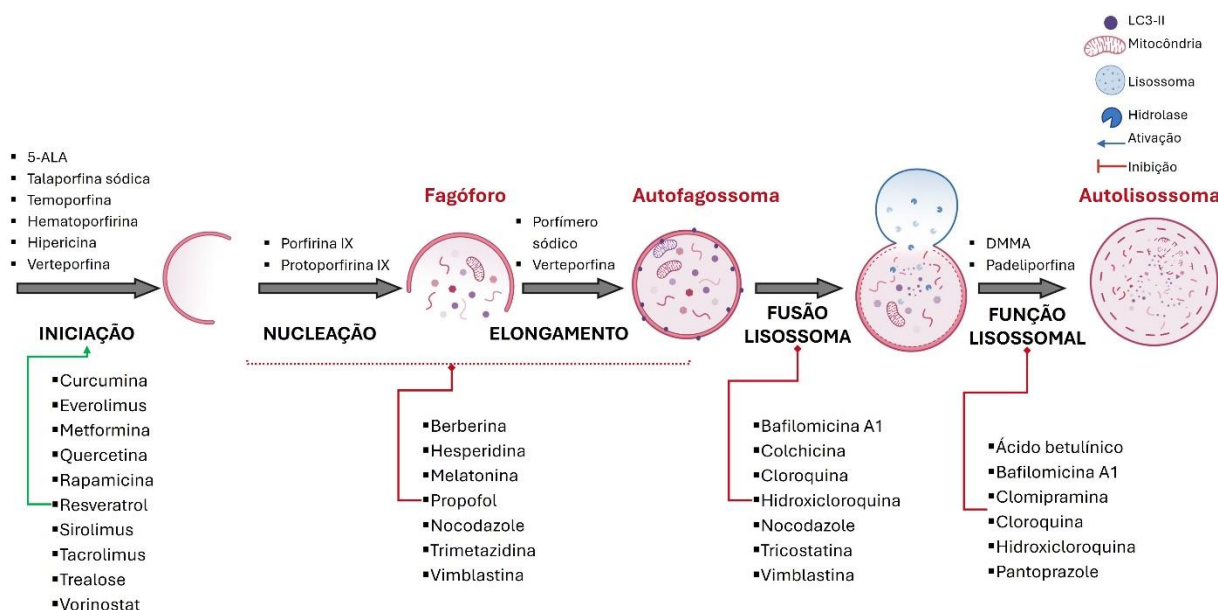
A degradação desses materiais ocorre devido à presença de mais de 50 hidrolases lisossomais no lúmen lisossomal, responsáveis pela função catabólica total em um ambiente ácido (pH 4.5 - 5.0). Este pH ácido é mantido por uma proteína de membrana, a ATPase vacuolar, que bombeia prótons do citosol para o interior da organela. Na membrana lisossomal, as proteínas estruturais mais abundantes são proteínas transmembranas altamente glicosiladas, como as proteínas de membrana integral lisossomal (LIMPs) e as proteínas de membrana associadas ao lisossomo 1 e 2 (LAMP1A e LAMP2A) (CAO *et al.*, 2021).

3.4 Autofagia e sua modulação como mecanismo de morte regulada

Os lisossomos são responsáveis por digerir e processar proteínas citosólicas, organelas danificadas ou senescentes compartimentalizadas, e desempenham, portanto, um papel chave na resolução dos três tipos principais de autofagia (microautofagia, autofagia mediada por chaperona e macroautofagia) frente a estresses celulares intrínsecos ou extrínsecos, como a PDT (MARTINS *et al.*, 2021a). Neste capítulo será abordado somente a macroautofagia, referida como autofagia, que permite o engolfamento, por vesículas de dupla membrana (autofagossomas), de proteínas foto-oxidadas e organelas fotodanificadas como ER, mitocôndrias e lisossomas, após PDT (Figura 3).



Figura 3: Fotossensibilizadores que fotomodulam a autofagia, e possíveis drogas que ativam ou inibem a maquinaria autofágica.



Fonte: Adaptação livre (MARTINS *et al.*, 2021b, 2021c).

A modulação principalmente da autofagia tem sido considerada uma estratégia promissora para o manejo da resistência tumoral aos protocolos terapêuticos contra o câncer. No contexto da PDT, ela é responsável por atribuir resistência tumoral, principalmente quando a organela alvo é a mitocôndria ou o ER. Além disso, ela apresenta papéis dicotômicos em tumores, com caráter de pró-sobrevivência ou pró-morte quando modulada excessivamente ou negativamente. O papel citoprotetor atribuído à autofagia faz com que tumores tenham capacidade de sobreviverem sob estresse metabólico, degradando e reciclando componentes intracelulares para fornecer nutrientes essenciais. Ademais, ela contribui de sobremaneira para a resistência tumoral à quimioterapia, terapia direcionada, radioterapia e PDT, mitigando o dano celular induzido por esses tratamentos (HECTOR GRASSO *et al.*, 2021; MARTINS *et al.*, 2021a).

Sob certas condições, a autofagia excessiva ou desregulada pode levar à morte celular mediada pela autofagia (MCDA), um processo distinto da apoptose e da necrose, muitas vezes referida como morte celular programada tipo II ou morte celular autofágica.

Conforme revisado por Tsubone *et. al* (2021), quando fotox-ER é modulada de forma adequada há inibição da síntese proteica, aumento de UPR e ativação da autofagia citoprotetora, a



qual pode ser estreitamente regulada, sendo transformada em um mecanismo de morte celular. Por exemplo, PDT empregando uma alta dose do FS hipericina promove a geração prolongada e elevada de EROs e à via de estresse mediada por fotox-RE, com resultante MCDA. Tal fotox-ER é capaz de ativar de forma sustentada a autofagia através da via de sinalização CHOP/TRIB3/AKT/mTOR. EROs provenientes da fotox-ER regulam positivamente o fator TRIB3 (proteína 3 relacionada a tribbles) que é capaz de comprometer a atividade da AKT (Ser e Thr quinase AKT, também conhecida como proteína quinase B) por prevenir a ativação fosforilativa de AKT por quinases jusantes como PDK1 (MONDAL; MATHUR; CHANDRA, 2016) (vide via 3 Figure 2). Uma vez inibido, o AKT não é capaz de ativar a quinase regulatória-chave do mecanismo autofágico, mTOR, desencadeando uma ativação sustentada da autofagia e consequente morte regulada. A via de ativação de MCDA sustentada pela super regulação de TRIB3/CHOP pode ser modulada por fotox-ER via PDT com EtNBS₂ (CHEN *et al.*, 2018) ou hipericina (LIN *et al.*, 2017).

Algumas terapias visam induzir MCDA em neoplasmas malignos como estratégia para superar mecanismos de resistência e promover a regressão tumoral. Neste contexto, os inibidores da autofagia, como a cloroquina e a hidroxicloroquina, têm sido explorados em combinação com terapias convencionais para superar resistência terapêutica tumoral. Vários ensaios clínicos estão investigando a eficácia da inibição da autofagia em combinação com outras terapias contra o câncer para melhorar os resultados do tratamento. Por outro lado, indutores da autofagia estão sendo estudados em combinação com outros protocolos terapêuticos, como a PDT, para promover sinergicamente a morte das células tumorais e melhorar as respostas clínicas.

Portanto, a modulação do mecanismo autofágico em oncologia representa uma estratégia terapêutica promissora, oferecendo caminhos potenciais para melhorar os resultados dos tratamentos contra o câncer. Neste sentido, como ilustrado na Figura 3, há várias abordagens terapêuticas que podem ser empregadas para o manejo da resistência a PDT em tumores via ativação da autofagia citoprotetora. E a possível combinação da ativação da autofagia paralela à sua inibição representa uma rota terapêutica promissora em oncologia. Os ativadores da autofagia via inibição do mecanismo AKT/mTOR (curcumina, everolimus, rapamicina, sirolimus e tacrolimus) ou ativação de AMPK (metformina, quercetina, resveratrol, raloxifeno e trealose) quando associados à inibição autofágica via PDT com base em 5-ALA DMMA, padeliporfina, talaporfina, hipericina em altas doses, temoporfina poderiam aumentar a remissão de tumores



resistentes. Por outro lado, a autofagia citoprotetora ativada após PDT com 5-ALA, hipericina, porfímero de sódio, protoporfirina IX, porfirina IX e verteporfina pode ser inibida por reguladores negativos, como cloroquina, hidroxicloroquina e ainda outros, com consequente maior remissão tumoral, conforme revisado por Martins *et al.* (MARTINS *et al.*, 2021c).

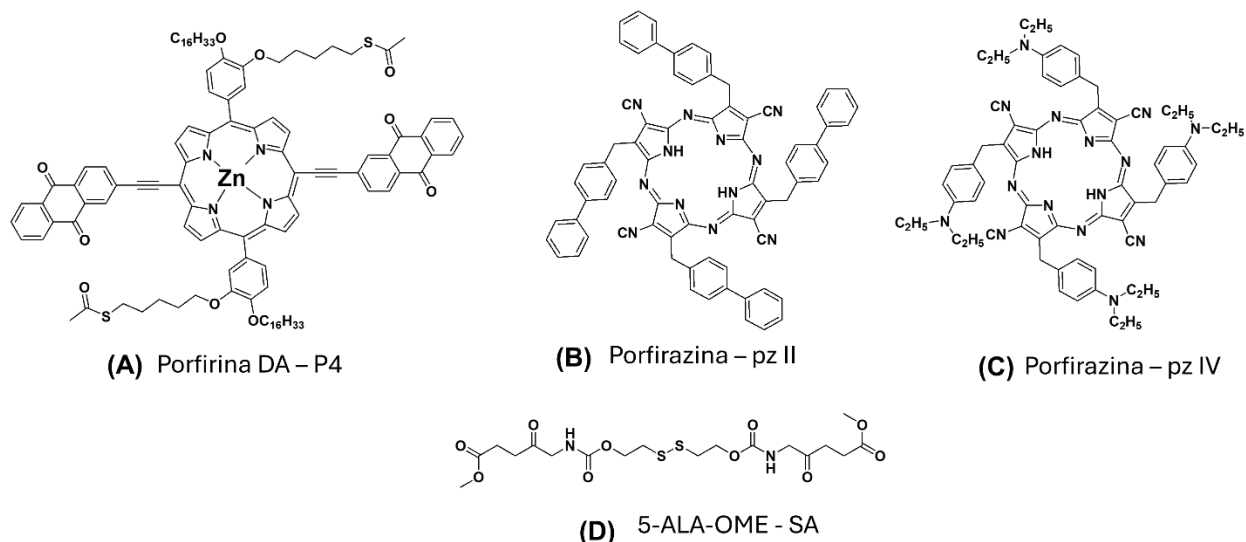
4 NOVOS FOTOSSENSIBILIZADORES SENDO INVESTIGADOS PARA PDT

Como mencionado anteriormente, os FSs são um dos elemento-chave na PDT e a busca por compostos fotossensíveis que apresentam propriedades ideais na otimização do processo fotodinâmico possuem grande relevância. Os FSs que possuem aprovação clínica, em geral, apresentam estrutura tetrapirrol, como porfirinas, clorinas e ftalocianinas. No entanto, estes não apresentam seletividade e apresentam alta hidrofobicidade, o que limita sua solubilidade em meios biológicos, levando à sua agregação com consequente supressão de suas propriedades fotofísicas, especialmente a produção de $^1\text{O}_2$ (YOSSEF, *et al.*, 2019). Sendo assim, esses FSs são utilizados como modelos e, a partir deles, são realizadas propostas de modificações estruturais a fim de melhorar a solubilidade, promover uma circulação prolongada do fármaco e acumulação em tumores.

WANG, *et al.* (2022) projetaram uma série de derivados de porfirina afim de obter uma porfirina DA (Doador-Aceitador) em uma estratégia *push-pull* com intuito de obter um espectro de absorção UV-Vis amplo e com desvio para o vermelho e, ainda, acrescentou um grupo etanotionato para posterior hidrólise em sulfidril para ampliar a faixa de aplicação deste composto em trabalhos posteriores que chamaram de P4 (Figura 4A).



Figura 4: Estruturas de FSs aprovados com modificações estruturais.



Legenda: (A) Derivado de porfirina doador-aceitador – P4 (B) Derivado de porfirazina com grupos 4-bifenil – pz II (C) Derivado de porfirazina com grupos 4-dietilaminofenil – pz IV (D) Conjugação do ácido 5-aminolevulínico com dissulfeto de 2-hidroxieta – SA.

Fonte: Produzido pelos autores.

Os resultados mostraram que as estruturas *push-pull* deslocam o espectro de absorção para o vermelho, com a melhor performance na estrutura P4 (Figura 4A). Nos testes *in vitro*, usando-se células de carcinoma epidermóide humano A431, sob irradiação a laser (680 nm – 10 min) e concentração de 20 µg/mL, a taxa de sobrevivência foi inferior a 50%, enquanto em células não-malignas foi superior a 80% (WANG *et al.*, 2022).

Em busca de uma maior capacidade de induzir a produção de $^1\text{O}_2$ combinado com alta sensibilidade à viscosidade nos parâmetros de fluorescência, ou seja, em meios viscosos ocorre um aumento drástico na intensidade de fluorescência e no tempo de vida de fluorescência, Balalaeva *et. al* (2021) propuseram modificações usando um novo grupo de tetracianotetra(aril)porfirazinas - denominados pz II (Figura 4B) e pz IV (Figura 4C). Os resultados demonstraram que o tratamento PDT aumentou a viscosidade intracelular, evidenciada pelo prolongamento da fluorescência. Além disso, o tratamento apresentou baixa toxicidade no escuro e alta atividade fotodinâmica em células neoplásicas malignas, sob irradiação de luz (615-635 nm) com uma dose de 20 J/cm² (BALALAEVA *et al.*, 2021).



Ademais diversas outras propostas têm sido propostas visando modificar a estrutura do FS 5-ALA, para aumento de sua hidrofiliabilidade em pH fisiológico e facilitação da sua biodisponibilidade ao penetrar a barreira biológica. Devido à concentração de glutatona (GSH) em células neoplásicas malignas ser pelo menos duas vezes maior do que em células não malignas, além das altas concentrações de GSH na região intracelular, essa modificação no 5-ALA oferece uma oportunidade para projetar um pró-fármaco responsivo a GSH. Isso pode ser feito através da conjugação de 5-ALA-OMe com dissulfeto de 2-hidroxi-etil, utilizando o grupo carbamato (Figura 4D). A atividade responsiva foi estudada *in vitro* em células neoplásicas malignas originadas de carcinoma cervical humano (HeLa) sob irradiação a 405 nm, sob concentrações de 4 e 12 vezes menores do que a de 5-ALA (LI *et al.*, 2019a).

Conforme ilustrado na Figura 4, essas estruturas de FSs já estão sendo utilizadas na PDT, mas existem várias propostas de melhorias para alcançar melhores resultados clínicos. Para superar essa dificuldade, a busca por sistemas de transporte baseados em nanopartículas (NPs) ou na modificação da superfície com ligantes específicos está ganhando destaque. As propriedades e a composição das NPs são ajustáveis, ampliando seu potencial de aplicação. Elas podem ser orgânicas (como lipossomas, micelas e microesferas), inorgânicas à base de sílica, semicondutores (TiO₂, ZnO), magnéticas (Fe₂O₃) ou metálicas (prata e ouro em formas de nanopartículas e nanorods), além de ciclodextrinas (YOUSSEF *et al.*, 2019).

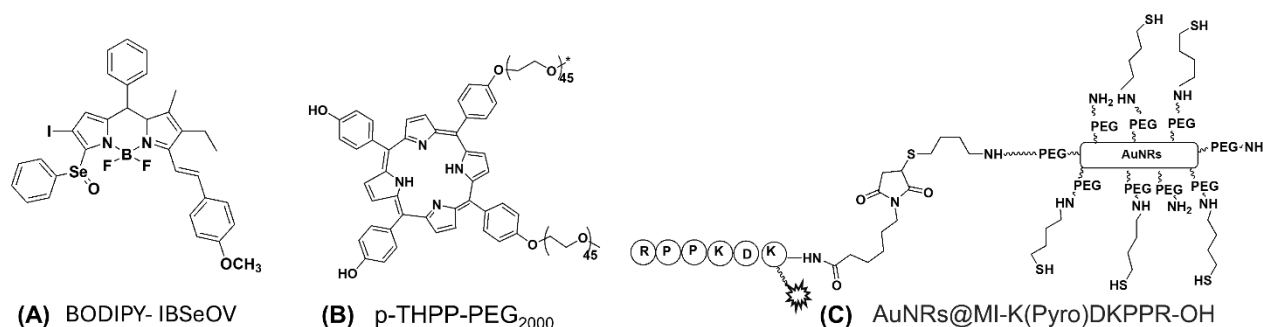
Além disso, essas NPs podem emitir fótons de alta energia após a excitação com luz NIR ou por irradiação de raio X (radioPDT) (DINAKARAN, *et al.*, 2020). Elas ainda facilitam o transporte e entrega especificamente às células neoplásicas malignas devido ao seu pequeno tamanho e biodisponibilidade celular favorecida pelo efeito de permeação e retenção (EPR) aprimorado (YOUSSEF *et al.*, 2019).

Portanto, a nanotecnologia se mostra promissora na PDT por três razões principais: (1) O potencial de direcionamento aumenta a concentração de FS no local desejado e reduz os efeitos tóxicos em tecidos/células não-malignas; (2) As nanopartículas podem melhorar a solubilidade de FSs hidrofóbicos; e (3) A taxa constante de administração de FS resulta em cinética de liberação de ordem zero, mantendo assim uma dose terapêutica constante no local de ação (DEBELE; PENG; TSAI, 2015)



Há várias estratégias voltadas à veiculação de FSs hidrofóbicos visando aumentar a sua biodisponibilidade em sistemas biológicos, com conseqüente maior eficácia e segurança da PDT (Figura 5).

Figura 5: FSs que podem ser otimizadas para melhorar a biodisponibilidade em sistemas biológicos.



Legenda: (A) BODIPY substituído por selenofenol e carregado em nanofolhas de dióxido de manganês - IBSeOV (B) Derivado de porfirina encapsulado com PEG – p-THPP-PEG₂₀₀₀ (C) Pirofeoforbide-a clivado em nanobastões de ouro e conjugados com PEG -AuNRs@MI-K(Pyro)DKPPR-OH.

Fonte: Produzido pelos autores.

Gao *et. al* (2020) projetaram nanofolhas de dióxido de manganês (MnO₂) como nanocarreadores de um corante funcional, com absorção máxima a 554 nm, denominado como boro-dipirrometeno (BODIPY) substituído por selenofenol (Bse), Figura 5A. Objetivando alto rendimento quântico de ¹O₂, modificou-se o núcleo com introdução um iodo. Conseqüentemente, IBSeOV/MnO₂ a 30 μM, sob irradiação a laser a 620 nm, induziu alta citotoxicidade *in vitro*, usando-se como modelo biológico células neoplásicas malignas originadas e câncer colorretal humano HCT116. Ademais, em ensaios *in vivo* em camundongos, empregando-se a administração infratumoral de 100 nmol desse FS foi possível suprimir eficazmente o crescimento tumoral após irradiação com luz vermelha (GAO *et al.*, 2020).

A pegilação tem se destacado como uma estratégia para melhorar a solubilidade em água e a especificidade tumoral dos FSs de porfirina. Essa modificação se baseia na formação de um derivado macromolecular solúvel pela conjugação do agente ativo com cadeias de poli(etilenoglicol), conhecido como PEG, que apresenta resistência proteica de baixa toxicidade e



não imunogenicidade. Neste sentido, foi proposto por Nawalany *et. al* (2009) a pegilação da porfirina comercial tetrakis(4-hidroxifenil) porfirina, resultando em p-THPP-PEG₂₀₀₀ (Figura 5B), o qual foi compartimentalizado em lipossomas estabilizados estericamente (SSL), e posteriormente estabilização em PEG₂₀₀₀-lipídeo. Em comparação ao p-THPP livre, ambos p-THPP em lipossomas SSL e p-THPP-PEG₂₀₀₀ foram considerados não tóxicos na concentração de até 50 µg/mL em ensaios pré-clínicos com células humanas neoplásicas malignas originadas de carcinoma colorretal (HCT116) e adenocarcinoma de próstata (DU145). Portanto, a compartimentalização de FSs hidrofóbicos em lipossomas pode ser uma estratégia interessante de veiculá-los para administração em tumores humanos (NAWALANY *et al.*, 2009).

Os nanorods de ouro (AuNRs) são materiais anisotrópicos em escala nanométrica com formato de bastão, que despertam grande interesse devido às suas propriedades ópticas e fotofísicas exclusivas. Entre essas propriedades, destacam-se as intensas bandas de plasmon de superfície, bem como as bandas transversais e longitudinais nas faixas do visível e do infravermelho próximo. Com base nisso, o FS pirofeoforbídeo-a (Pyro) foi conjugado a nanosistemas de ouro (Figura 5C), para posterior pegilação, resultando em maior fototoxicidade conforme ensaios pré-clínicos *in vitro* usando-se células neoplásicas malignas humanas U87. Após a exposição à luz (652 nm, 10 J/cm²) foi possível observar a baixa eficácia de Pyro livre devido a agregação do FS. Contudo, ao conjugá-lo a AuNRs funcionalizadas houve maior fototoxicidade, reafirmando que o acoplamento aumentou a eficácia antitumoral de PDT (YOUSSEF *et al.*, 2019)

Além da conjugação em AuNRs, o uso de nanoesferas biodegradáveis PEG-PLGA tem se destacado para melhora da biodisponibilidade de porfirina em sistemas biológicos. Ao encapsular a protoporfirina IX (2,5×10¹¹ NP/mL) em PEG-PLGA aumenta-se a fototoxicidade de células neoplásicas malignas PC3. Outrossim, segundo ensaios pré-clínicos *in vivo* com camundongos imunocompetentes C57bl/6 não houve toxicidade em doses altas de 500 mg/kg e 1000 mg/kg, indicando a segurança de Protoporfirina IX acoplada a nanoesferas PEG-PLGA (DINAKARAN *et al.*, 2020).

Portanto, ao empregar diversas técnicas de carreamento e acoplamento de FSs hidrofóbicos para melhora de sua biodisponibilidade, rendimento quântico de ¹O₂, e consequente maior eficácia terapêutica, torna-se possível contribuir de sobremaneira no campo da PDT voltada à oncologia. Neste sentido, novos FSs têm sido sintetizados ou modificados estruturalmente para otimização



de sua administração e aplicação terapêutica. Contudo, ainda há um longo caminho a percorrer para se transferir essa tecnologia da pré-clínica para a clínica oncológica.

5 AVANÇOS E APLICAÇÕES DA PDT EM ONCOLOGIA

A PDT, além de induzir a morte celular, possui atividade imunológica antitumoral, incluindo ativação de linfócitos T auxiliares CD⁺⁴ e CD⁺⁸, dano endotelial, liberação de mediadores inflamatórios e citocinas. Essa função imunomoduladora contribui para a remissão tumoral e pode ajudar a controlar a progressão da doença, conforme revisado (KIM; CHANG, 2023; MARTINS *et al.*, 2021c). Estudos pré-clínicos destacam a PDT como uma estratégia terapêutica promissora para a remissão tumoral, principalmente via modulação da autofagia. E em comparação às terapias tradicionais contra o câncer oferece diversas vantagens em relação, incluindo melhores perfis de segurança e menor toxicidade (MARTINS *et al.*, 2021c).

Conforme registrado no Clinical Trials.Gov, existem 353 ensaios clínicos intervencionistas focados no tratamento de neoplasmas utilizando a Terapia Fotodinâmica (PDT). Destes, cerca de 51% (179) foram concluídos, enquanto 13% (46) foram interrompidos. Atualmente, 14 ensaios estão ativos, mas com o recrutamento de participantes já finalizado, e outros 30 estão em processo de recrutamento (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2016).

A Tabela 1 detalha 10 ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 3, que foram conduzidos de forma cega, duplo-cega ou triplo-cega, e concluídos com resultados divulgados. Esses ECRs empregaram a PDT como intervenção terapêutica para o manejo de neoplasias, sejam elas benignas (queratose actínica) ou malignas (CBC). Apenas os estudos que divulgaram seus resultados foram considerados. O principal desfecho avaliado foi a taxa de resposta completa do paciente (RC), definida como a redução percentual da lesão em relação ao seu estado inicial, levando em consideração o número de lesões tratadas e eliminadas. Além da RC, alguns estudos consideraram ainda desfechos secundários relacionados a um excelente resultado cosmético (RCO) caracterizado por ausência de cicatrizes, atrofia ou endurecimento, e nenhuma ou leve ocorrência de vermelhidão ou alteração na pigmentação em comparação com a pele adjacente. Ou ainda, a um muito bom ou bom RCO considerando-se superfície da pele, hiperpigmentação, hipopigmentação, pigmentação manchada ou irregular, grau de cicatrização e atrofia (Tabela 1).



Em sua maioria, os ECRs demonstraram a superioridade da PDT ao placebo quanto a RC e RCO, com destaque para o Ameluz® que se mostrou mais eficaz que Metvix® para tratar neoplasma benigno de pele. Nota-se que o emprego de luz vermelha com espectro estreito (~630nm) se mostra superior ao amplo espectro (570-670 nm) para Ameluz®, mas com pouca diferença para Metvix® para o tratamento de queratose actínica (Tabela 1). Ambos FSs se mostram eficazes e seguros para o tratamento de CBC com RC e RCO superiores à condição controle.

Tabela 1. Ensaios clínicos da Terapia Fotodinâmica para tratar neoplasias benignas e malignas.

ECR	Alvo	Protocolo	Grupo controle	Pacientes	Desfechos	Evento adverso	Identificação
1 ²	Queratose actínica	MAL (Metvix®) 160 mg/g 570-670 nm 75 J/cm ²	Creme veicular 570-670 nm 75 J/cm ²	131	13ª semana 89% ^a 38% ^b	Descamação Dor Eritema Prurido	NCT00304239 NCT00306800
2 ²	Queratose actínica	BF-200 ALA (Ameluz®) 78 mg/g 570-670 nm 37 J/cm ²	Placebo 570-670 nm 37 J/cm ²	120	12ª semana 96,4% ^a 15,4% ^b 47,6% ^c 25,0% ^d	Descamação Dor Edema Eritema Prurido Queimação	NCT02799082
3 ¹	Queratose actínica	BF-200 ALA (Ameluz®) 78 mg/g 570-670 nm 37 J/cm ²	MAL (Metvix®) 160 mg/g 570-670 nm 37 J/cm ²	539	12ª semana 20% (Placebo) 79,4% ^a 65,3% ^b 36,0% ^c 37,1% ^d	Descamação Dor Edema Eritema Irritação Prurido	NCT02799069
3 ¹	Queratose actínica	BF-200 ALA (Ameluz®) 78 mg/g 630 nm 37 J/cm ²	MAL (Metvix®) 160 mg/g 630 nm 37 J/cm ²	290	12ª semana 12,8% (Placebo) 84,8% ^a 67,5% ^b	Descamação Dor Edema Eritema Irritação Prurido	NCT02799069
4 ³	Queratose actínica	MAL (Metvix®) 160 mg/g BF-RhodoLED 635 nm 37 J/cm ²	Veículo BF-RhodoLED 635 nm 37 J/cm ²	87	12ª semana 90,0% ^a 25,9% ^b 66,7% ^c 34,6% ^d	Descamação Dor Edema Eritema Prurido	NCT01966120
5 ³	Queratose actínica	ALA (Levulan®) 20% (p/v) Luz azul BLU-U 10 J/cm ²	Veículo (Levulan®) 20% (p/v) Luz azul BLU-U 10 J/cm ²	269	8ª semana 25,9% ^a 8,96% ^b 12ª semana 53,0% ^c 22,1% ^f	Ardência Descamação Edema Eritema Pigmentação	NCT02137785
6 ³	Queratose actínica	MAL 16,8% (p/v) Luz solar 2 horas	Veículo 16,8% (p/v) Luz solar 2 horas	557	12ª semana 25,3% ^a 23,0% ^b	Dor Dermatite Eritema Prurido	NCT04085367
8 ²	Carcinoma basocelular	MAL (Metvix®) 160 mg/g 570-670 nm 50-75 J/cm ²	Veículo 160 mg/g 570-670 nm 50-75 J/cm ²	66	12ª semana 67,6% ^a 19,4% ^b 56,5% ^c 28,6% ^f	-	NCT00472043
9 ²	Carcinoma basocelular	BF-200 ALA (Ameluz®) 78 mg/g 635 nm 37 J/cm ²	MAL (Metvix®) 160 mg/g 635 nm 37 J/cm ²	231	12ª semana 93,4% ^a 91,8% ^b 35,0% ^c 33,0% ^d	Dor Edema Eritema Prurido	NCT02144077



ECR	Alvo	Protocolo	Grupo controle	Pacientes	Desfechos	Evento adverso	Identificação
10 ²	Carcinoma basocelular	MAL (Metvix®) 160 mg/g 75 J/cm ²	Veículo 570-670 nm 75 J/cm ²	65	9 meses 75,8% ^a 34,4% ^b 60,7% ^c 55,6% ^f	-	NCT00472108

Tipo de ECR: 1: cego (avaliador de resultados); 2: duplo-cego (investigador, avaliador de resultados); e 3: triplo-cego (participante, investigador, avaliador de resultados). Resposta completa definida como supressão das lesões (%) no participante de pesquisa alocados no grupo investigacional (a) ou controle (b); muito bom e bom resultado cosmético geral dos participantes com 100% das lesões com RC alocados no grupo investigacional (c) ou controle (d); e excelente resultado cosmético geral dos participantes com 100% das lesões com RC alocados no grupo investigacional (e) ou controle (f).

6 PROTOCOLOS SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Com base na segurança e eficácia demonstrada pelos ECRs descritos na Tabela 1, em 2024 foi recomendado à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) um Protocolo de uso da PDT para o manejo de CBC superficial ou nodular em casos em que o tratamento de primeira escolha, cirurgia, é contraindicado ou impraticável. Contudo, tal Protocolo é contraindicado em gestantes, em amamentação, menores de 18 anos e tumores genitais. O dispositivo empregado para a fotoativação do FS Metilaminolevulinato pode ser deve ser utilizado profissionais da saúde capacitados em PDT, além de médicos e enfermeiras.

Vale ressaltar que a PDT não substitui a cirurgia como tratamento padrão para o CBC. Embora seja menos eficaz na resolução clínica do CBC, com riscos de recidiva tumoral de 12,89 (IC95% 2,44 – 68,02) e risco de eventos adversos cerca de duas vezes maior, a PDT é considerada segura e bem tolerada. No entanto, em termos de benefício cosmético, a PDT é favorável, especialmente quando o CBC afeta áreas esteticamente importantes. Assim, a PDT se torna uma opção importante quando a cirurgia não é possível, conforme revisado no relatório de recomendação (BRASIL, 2024).

Nesse Protocolo de PDT a lesão é preparada removendo suavemente crostas e escamas. Em casos de CBC nodular, é recomendada uma curetagem mais profunda para assegurar a destruição completa do tecido. Em seguida, é aplicado o creme do FS metil-ALA (Metvix®) a 160 mg a 1,0 mm de espessura na área afetada e ao redor, seguido de oclusão da lesão com curativos para reduzir a exposição à luz ambiente. Após 3 horas de incubação, o FS é removido e a lesão é exposta à luz vermelha (570-670 nm) para fotodestruição seletiva do tumor. O tempo e a intensidade da luz podem variar, mas geralmente são aplicados 150 J/cm² de luz com intensidade entre 150 mW/cm² ou 100 mW/cm² por 17 a 25 minutos, respectivamente. Contudo, o Programa



PDT Brasil indica uma fluência de 150 J/cm² a uma irradiância de 125 mW/cm² por 20 minutos (BRASIL, 2024).

7 DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS DA PDT

A PDT tem demonstrado potencial para prevenir a recorrência de câncer em resposta a certas quimioterapias, como cisplatina, dacarbazina ou 5-Fluoracil. No entanto, também existem casos em que a PDT falha em tratar tumores de forma eficaz. Assim como outras abordagens de tratamento, como quimioterapia e radioterapia, os tumores que surgem após a PDT podem se tornar mais resistentes e agressivos. A resistência tumoral a PDT pode ser influenciada por uma variedade de fatores, incluindo o número de sessões de fototerapia, o tipo de célula, o sistema de liberação e os aspectos fotofísicos do FS. Embora o mecanismo exato de resistência a PDT ainda não seja claro, os principais mecanismos moleculares que são indicados para a defesa tumoral contra danos fotooxidativos e a captação do FS. Conforme revisado por Martins *et. al* (2021), dentre os principais têm-se 1) o aumento do efluxo e diminuição da captação de FSs, devido à menor expressão de proteínas transportadoras do tipo cassete de ligação a ATP (ABC), como ABCG2 e ABCB1; 2) mecanismos de defesa antioxidante promovidos por enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase, que neutralizam os EROs gerados pela foto-oxidação, diminuindo a eficácia da PDT; 3) ativação da autofagia como um mecanismo de sobrevivência em resposta ao estresse fotoinduzido pela PDT; 4) alterações nas vias de morte celular devido a menor expressão de proteínas pró-apoptóticas ou o aumento da expressão de proteínas anti-apoptóticas, as quais atribuem menor susceptibilidade à morte programada apoptose ou não programada necrose após PDT; 5) hipóxia tumoral que contribui para a resistência à PDT, uma vez que o oxigênio é o principal componente intracelular para a geração de EROs durante a PDT; 6) microambiente tumoral, incluindo interações com células estromais, composição de matriz extracelular e presença de células imunes, pode influenciar a resposta à PDT. Por exemplo, certas citocinas e fatores de crescimento liberados pelas células estromais podem promover a sobrevivência das células tumorais e a resistência aos danos foto-oxidativos mediados pela PDT; 7) produção de óxido nítrico (NO) pelas células tumorais após a PDT pode ter efeitos citoprotetores, já que tal mediador secundário pode promover a sinalização de sobrevivência celular via AKT/mTOR; 8) instabilidade genômica e reprogramação não-



muacional epigenética podem comprometer a funcionalidade de proteínas envolvidas na resolução de EROs, vias de morte celular e mecanismos de reparo do DNA, conferindo então resistência à PDT, conforme revisado recentemente (GIROTTI; KORYTOWSKI, 2024; MARTINS *et al.*, 2021c).

Considerando a resposta tumor-adaptativa relacionada à sinalização sustentada da AMPK, efluxo de drogas, ou eixo iNOS/NO, a combinação de 5-ALA-TFD com moduladores positivos da maquinaria autofágica (por exemplo, rapamicina), reguladores da iNOS e extrusão de drogas, removedores de NO ou inibidores de NFκB podem ser considerados para aumentar os desfechos clínicos, conforme revisado recentemente (GIROTTI; KORYTOWSKI, 2024; MARTINS *et al.*, 2021c). Neste sentido, para superar esses mecanismos de resistência, estão sendo exploradas estratégias como o uso de antioxidantes não enzimáticos na proteção das células contra os EROS gerados durante a PDT, supondo-se que a administração adicional de ascorbato pode trazer mudanças nas propriedades antioxidantes para propriedades pró-oxidativas (MOSSAKOWSKA *et al.*, 2022). Fahey *et. al* (2018) demonstraram em estudos *in vitro* e *in vivo* que o uso de inibidores específicos da atividade enzimática da iNOS, como 1400W, é capaz de aumentar a extensão da fotodestruição por apoptose induzida por ALA em células de glioma U87, além de suprimir invasão tumoral, e assim diminui a recidiva tumoral (FAHEY *et al.*, 2018).

8 CONCLUSÃO

Nesta revisão, discutiu-se o progresso significativo na compreensão da modulação da autofagia em células que sucumbem ao dano fotooxidativo. Relatórios pré-clínicos apontaram que o direcionamento da autofagia pode ser uma rotina regulatória chave para melhorar os resultados clínicos na prática oncológica. Os medicamentos de reaproveitamento foram considerados, incluindo inibidores do mTORC1 (por exemplo, temsirolimus, everolimus e rapamicina), cloroquina e hidroxicloroquina. Vários esforços têm sido feitos para lidar com a resistência tumoral. A inibição química ou fotoquímica da função lisossômica parece ser uma estratégia promissora, uma vez que a maquinaria da autofagia desempenha um papel fundamental na vulnerabilidade tumoral. Vale ressaltar que a modulação do fotodano paralelo em lisossomos e mitocôndrias é uma via favorável para desencadear completamente a AACD. Portanto, a morte



celular associada à autofagia mediada pela PDT pode ser considerada como uma nova via terapêutica, embora necessite ser mais explorada em ensaios clínicos controlados-randomizados.



CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa profunda gratidão a todos que contribuíram para a realização deste capítulo. Agradecemos aos nossos colegas por suas valiosas sugestões e orientações. Agradecemos também a todos os pesquisadores e cientistas cujo trabalho nos permitiu aprofundar nosso conhecimento e compreensão sobre o tema. Por fim, mas não menos importante, agradecemos aos nossos leitores por seu interesse e apoio contínuo. Esperamos que este capítulo possa contribuir para o avanço do conhecimento e da prática na área de inovação e tecnologias em saúde.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASH, C. et al. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 8, p. 1909–1918, 2017.

BALALAEVA, I. V. et al. Cyanoarylporphyrazines with high viscosity sensitivity: A step towards dosimetry-assisted photodynamic cancer treatment. **Molecules**, v. 26, n. 19, 2021.

BRASIL. **Relatório de Recomendação. Protocolo de Uso Terapia Fotodinâmica para o Tratamento de Carcinoma Basocelular Superficial e Nodular**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BUYTAERT, E. et al. Role of endoplasmic reticulum depletion and multidomain proapoptotic BAX and BAK proteins in shaping cell death after hypericin-mediated photodynamic therapy. **The FASEB journal**, v. 20, n. 6, p. 756–758, 2006.

CAO, M. et al. Targeting lysosomes in human disease: from basic research to clinical applications. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, 2021.



CHEN, J. et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy contributes to 5-ethylamino-9-diethylaminobenzo[a]phenoselenazinium-mediated photodynamic therapy via the PERK–eIF2 α pathway. **OncoTargets and Therapy**, v. 11, p. 4315–4325, 2018.

DEBELE, T. A.; PENG, S.; TSAI, H. C. Drug carrier for photodynamic cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 9, p. 22094–22136, 2015.

DINAKARAN, D. et al. PEG-PLGA nanospheres loaded with nanoscintillators and photosensitizers for radiation-activated photodynamic therapy. **Acta Biomaterialia**, v. 117, p. 335–348, 2020.

FELICIAN, M. C. P. et al. Photobiomodulation: Cellular, molecular, and clinical aspects. **Journal of Photochemistry and Photobiology**, v. 17, 100197, 2023.

GAO, W. et al. Tumor microenvironment-activated nanosystems with selenophenol substituted BODIPYs as photosensitizers for photodynamic therapy. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 2, 2020.

GARG, A. D. et al. Hypericin-based photodynamic therapy induces surface exposure of damage-associated molecular patterns like HSP70 and calreticulin. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 61, n. 2, p. 215–221, 2012.

GARG, A. D.; AGOSTINIS, P. ER stress, autophagy and immunogenic cell death in photodynamic therapy-induced anti-cancer immune responses. **Photochemical and Photobiological Sciences**, v. 13, n. 3, p. 474–487, 2014.

GARG, A. D.; DUDEK, A. M.; AGOSTINIS, P. Calreticulin surface exposure is abrogated in cells lacking, chaperone-mediated autophagy-essential gene, LAMP2A. **Cell Death and Disease**, v. 4, n. 10, p. e826-2, 2013.



HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022.

HECTOR GRASSO, D. et al. **New Roles of Autophagy Pathways in Cancer**. Lausanne: Frontier Media SA, 2021.

KIM, T. E.; CHANG, J. E. Recent Studies in Photodynamic Therapy for Cancer Treatment: From Basic Research to Clinical Trials. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 9, 2023.

LI, K. et al. A new GSH-responsive prodrug of 5-aminolevulinic acid for photodiagnosis and photodynamic therapy of tumors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 181, 2019a.

LI, W. et al. Targeting photodynamic and photothermal therapy to the endoplasmic reticulum enhances immunogenic cancer cell death. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, 2019b.

LIN, S. et al. Endoplasmic reticulum-targeting photosensitizer Hypericin confers chemosensitization towards oxaliplatin through inducing pro-death autophagy. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 87, p. 54–68, 2017.

MARTINS, W. K. et al. Editorial: New Roles of Autophagy Pathways in Cancer. v. 11, p. 10–12, 2021a.

MARTINS, W. K. et al. Autophagy-targeted therapy to modulate age-related diseases: Success, pitfalls, and new directions. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, v. 1, n. 2, 100033, 2021b.

MARTINS, W. K. et al. Autophagy Regulation and Photodynamic Therapy: Insights to Improve Outcomes of Cancer Treatment. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 610472, 2021c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2023.



MONDAL, D.; MATHUR, A.; CHANDRA, P. K. Tripping on TRIB3 at the junction of health, metabolic dysfunction and cancer. **Biochimie**, v. 124, p. 34–52, 2016.

NAWALANY, K. et al. Comparison of photodynamic efficacy of tetraarylporphyrin pegylated or encapsulated in liposomes: In vitro studies. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 97, n. 1, p. 8–17, 2009.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

SUZMAN, R. J. B. **Global Health and Aging**. World Health Organization (WHO), 2018.

TSUBONE, T. M. et al. Cellular compartments challenged by membrane photo-oxidation. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 697, p. 108665, 2021.

VERFAILLIE, T. et al. PERK is required at the ER-mitochondrial contact sites to convey apoptosis after ROS-based ER stress. **Cell Death and Differentiation**, v. 19, n. 11, p. 1880–1891, 2012.

WANG, X. et al. New porphyrin photosensitizers—Synthesis, singlet oxygen yield, photophysical properties and application in PDT. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 279, p. 121447, 2022.

WHO. **Global health estimates: Leading causes of DALYs**. Geneva: World Health Organization (WHO), 2019.

YOUSSEF, Z. et al. New targeted gold nanorods for the treatment of glioblastoma by photodynamic therapy. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 12, 2019.

YUAN, B. et al. Endoplasmic reticulum targeted cyclometalated iridium(III) complexes as efficient photodynamic therapy photosensitizers. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 19, p. 6408–6415, 2019.



Terapia de campo eletromagnético pulsado (PEMF) na sarcopenia em idosos

Pulsed electromagnetic field (PEMF) therapy in Elderly Sarcopenia

RESUMO

Introdução. Este estudo avaliou os efeitos de 12 sessões de tratamento com Campo Eletromagnético Pulsado (PEMF - Supramaximus®) em idosos sarcopênicos. A sarcopenia envolve perda de massa e função muscular, afetando a qualidade de vida e aumentando o risco de quedas e mortalidade. Tecnologias como o PEMF podem oferecer alternativas eficazes para tratamento. **Objetivos.** Investigar os efeitos do PEMF em força muscular, mobilidade funcional, espessura muscular e estado psicológico de idosos. **Métodos.** Foram recrutados 20 idosos (65-80 anos), submetidos a 12 sessões de PEMF. As avaliações incluíram a Escala SARC-F, perímetria da panturrilha, força de preensão manual, espessura do reto femoral e o Teste Timed Up and Go (TUG). Escalas de depressão (Yesavage) e MiniMental foram aplicadas antes e após o tratamento. **Resultados.** O PEMF reduziu significativamente os escores da SARC-F (de $13,7 \pm 2,2$ para $7,09 \pm 2,0$, $p = 0,0019$), aumentou a perímetria da panturrilha (de $33,9 \pm 1,3$ cm para $36,2 \pm 1,1$ cm, $p = 0,0034$) e melhorou o tempo do TUG (de $24,6 \pm 5,7$ para $20,2 \pm 4,4$ segundos, $p = 0,023$). A força muscular e a espessura do reto femoral também aumentaram. A escala de Yesavage mostrou melhora significativa no estado depressivo. **Conclusões.** O PEMF mostrou-se eficaz para melhorar funcionalidade, força muscular e estado emocional em idosos sarcopênicos, sendo uma alternativa promissora para aqueles com limitações para exercícios físicos.

Palavras-chave: Sarcopenia, Idosos, PEMF, Campo Eletromagnético Pulsado, Envelhecimento.

ABSTRACT

Introduction. This study evaluated the effects of 12 sessions of treatment with Pulsed Electromagnetic Field (PEMF - Supramaximus®) in elderly individuals with sarcopenia. Sarcopenia involves the loss of muscle mass and function, impacting quality of life and increasing the risk of falls and mortality. Technologies like PEMF may offer effective alternatives for treatment. **Objectives.** To investigate the effects of PEMF on muscle strength, functional mobility, muscle thickness, and psychological state in the elderly. **Methods.** A total of 20 elderly individuals (aged 65-80) were recruited and subjected to 12 PEMF sessions. Evaluations included the SARC-F Scale, calf circumference, handgrip strength, rectus femoris thickness, and the Timed Up and Go (TUG) test. Depression scales (Yesavage) and MiniMental were applied before and after treatment. **Results.** PEMF significantly reduced SARC-F scores (from 13.7 ± 2.2 to 7.09 ± 2.0 , $p = 0.0019$), increased calf circumference (from 33.9 ± 1.3 cm to 36.2 ± 1.1 cm, $p = 0.0034$), and improved TUG time (from 24.6 ± 5.7 to 20.2 ± 4.4 seconds, $p = 0.023$). Muscle strength and rectus femoris thickness also increased. The Yesavage scale showed a significant improvement in the depressive state. **Conclusions.** PEMF proved to be effective in improving functionality, muscle strength, and emotional state in elderly individuals with sarcopenia, making it a promising alternative for those with limitations to physical exercise

Keywords: Sarcopenia, Elderly, PEMF, Pulsed Electromagnetic Field, Aging.

R.A.B. Lopes-Martins *

<https://orcid.org/0000-0002-4533-1335>

Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brasil

P.R.P. França

<https://orcid.org/0000-0002-9370-4810>

Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brasil

S.A. Buslik

<https://orcid.org/0000-0002-9248-1205>

Universidade Brasil, São Paulo, SP, Brasil

I.L.T. Moreira

<https://orcid.org/0000-0002-6219-2365>

Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brasil

N. B. Souza

<https://orcid.org/0009-0000-1283-0421>

Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brasil

T. Alaiã

<https://orcid.org/0000-0002-7098-6579>

Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brasil

A.S. Sá Filho

<https://orcid.org/0000-0001-9434-4231>

Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brasil

P.S. Leonardo

<https://orcid.org/0000-0002-7662-7702>

Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis, GO, Brasil

*Autor correspondente

Rodrigo Lopes-Martins

ralopesmartins@gmail.com



1 INTRODUÇÃO

A notável habilidade humana de se adaptar rapidamente a mudanças internas e externas é fundamental para preservar a saúde e garantir a sobrevivência. Entre as alterações mais evidentes que ocorrem durante o envelhecimento, destacam-se as mudanças fisiológicas e a variação da composição corporal, como a redistribuição de massa muscular e gordura, mesmo quando o peso corporal permanece estável (ZAMBONI *et al.*, 2008).

Nos primeiros anos da vida adulta, a massa muscular tende a se manter constante, mas a partir dos 30 anos inicia-se um processo natural de diminuição progressiva dos músculos, com uma taxa anual de perda que pode variar de 0,5% a 1,0% (KEMLER *et al.*, 2019). Esse declínio se intensifica com o avanço da idade, provocando um desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica muscular. Esse quadro, que afeta tanto a massa quanto a força e a funcionalidade muscular, é denominado sarcopenia (MURTON *et al.*, 2015). À medida que a força dos músculos, tanto dos membros quanto respiratórios, diminui, tarefas diárias como caminhar, respirar, correr e manter-se de pé tornam-se mais difíceis (MURTON *et al.*, 2015). De forma geral, há uma redução de 20% a 40% na força máxima entre os 30 e os 80 anos. A perda de massa muscular traz sérias consequências, como maior incidência de doenças crônicas, fragilidade, perda de autonomia, aumento do risco de quedas e até mortalidade (KOB *et al.*, 2015).

A sarcopenia é reconhecida como uma condição progressiva que afeta o músculo esquelético, caracterizada pela perda acelerada de massa e funcionalidade muscular (CRUZ-JENTOFT & SAYER, 2019). Na prática clínica, a sarcopenia está associada a resultados adversos, como maior risco de quedas (SCHAAP *et al.*, 2018), perda de capacidade funcional (DOS SANTOS *et al.*, 2017), fragilidade e elevação na taxa de mortalidade (DE BUYSER *et al.*, 2016). O impacto econômico também é significativo, pois a sarcopenia eleva os custos com cuidados de saúde (STEFFL *et al.*, 2017; ANTUNES *et al.*, 2017;). A prevalência global da sarcopenia é estimada em até 15% entre os idosos saudáveis (REIJNIERSE *et al.*, 2015), aproximadamente 76% entre os hospitalizados por condições agudas (REIJNIERSE *et al.*, 2019; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2014; BIANCHI *et al.*, 2017;) e até 69% dos pacientes em reabilitação geriátrica pós-aguda (CHURILOV *et al.*, 2015). Assim, a prevenção e o tratamento da sarcopenia são essenciais para garantir um envelhecimento saudável, beneficiando tanto o indivíduo quanto a sociedade.

Os critérios amplamente aceitos para o diagnóstico da sarcopenia incluem três principais aspectos: massa muscular, força muscular e desempenho físico (CHEN *et al.*, 2019; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Embora os métodos de avaliação tenham evoluído na última década, os componentes



centrais para diagnosticar e monitorar a sarcopenia permanecem os mesmos. Além de indicarem a gravidade da condição, essas medidas são fundamentais para acompanhar seu desenvolvimento ao longo do tempo. Atualmente, a atividade física, com ênfase no treinamento de resistência, é recomendada como a principal intervenção no tratamento da sarcopenia (STEINMETZ *et al*, 2024). Estudos clínicos controlados e randomizados demonstraram efeitos positivos do treinamento de resistência sobre a massa, força e desempenho muscular (YESAVAGE *et al*, 1982; BRETAN *et al*, 2013;). Embora esses protocolos continuem a ser o padrão para prevenir e tratar a sarcopenia em idosos, inovações tecnológicas como a tecnologia de Campo Eletromagnético Pulsado (PEMF) podem oferecer avanços significativos nessa área.

Campo Eletromagnético Pulsado (PEMF)

A tecnologia PEMF utiliza campos magnéticos alternantes que, com base na lei da indução eletromagnética, geram correntes elétricas capazes de despolarizar o tecido neuromuscular, ocasionando contrações supramáximas (LEE *et al*, 2018; COSGRAY *et al*, 1993; LEVIN & VASENINA, 2019;). Devido ao maior diâmetro dos neurônios motores, que apresentam menor resistência em comparação com outros neurônios, esses são ativados durante o processo. Como os nociceptores não são estimulados, a aplicação da estimulação magnética não gera dor (CRUZ-JENTOFT *et al*, 2019).

PEMF e Hipertrofia Muscular

Duncan & Dinev (2020) realizaram um estudo *in vivo* utilizando um modelo experimental suíno, no qual o PEMF induziu mudanças significativas no tecido muscular após duas semanas de tratamento. Os pesquisadores observaram um aumento de 20,56% na densidade da massa muscular. Além disso, foi detectada uma elevação de 8,0% na densidade das fibras musculares, indicando hiperplasia. O tamanho médio das fibras individuais aumentou 12,15% após as duas semanas de tratamento, enquanto o grupo controle não apresentou alterações notáveis na densidade ou hiperplasia das fibras. Os autores concluíram que o PEMF pode ser uma técnica eficaz para promover o crescimento muscular de forma não invasiva. Essa tecnologia inovadora, o Campo Eletromagnético Pulsado (PEMF), tem demonstrado resultados expressivos em termos de aumento de força e massa muscular. Neste capítulo, apresentamos um estudo piloto que busca explorar a hipótese de que o PEMF pode gerar melhorias na força muscular e na funcionalidade em idosos, auxiliando na prevenção da sarcopenia.



2 MATERIAL E MÉTODOS

Abordagem Experimental

Este estudo foi realizado seguindo as diretrizes para o relato de ensaios clínicos randomizados com grupos paralelos, conforme recomendado pela Declaração CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials (<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>). O estudo também obedeceu à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 63398622.8.0000.5076; nº 5.736.112). Todos os participantes foram recrutados por meio de uma chamada pública associada a um projeto de extensão em andamento na universidade. Antes de ingressarem no estudo, eles leram um termo de consentimento que fornecia detalhes sobre os procedimentos experimentais, além de explicações sobre os possíveis riscos e desconfortos. Essas informações também foram apresentadas verbalmente para garantir total compreensão. Após a seleção e aceitação das condições, todos os participantes, cientes dos riscos associados à prática de exercícios físicos, assinaram o termo de consentimento.

O estudo foi conduzido como um ensaio clínico de grupo único, não randomizado e controlado, com delineamento intra-sujeito. As principais medidas de avaliação da sarcopenia incluíram o Teste Timed Up and Go, avaliação da força de preensão manual, força muscular (membros inferiores) e ultrassonografia para medir a espessura muscular, sendo estas as variáveis de desfecho primário (H1). Como desfecho secundário (H2), foram utilizadas escalas psicométricas para avaliar a depressão, além do MiniMental.

Participantes e Delineamento do Estudo

Foi conduzido um estudo clínico unicêntrico com a participação de 20 idosos, com idades entre 65 e 80 anos, de ambos os sexos. Para a inclusão no estudo, foram selecionados idosos com níveis preestabelecidos de funcionalidade e força muscular, que não realizavam exercícios físicos regularmente, mas que apresentavam autonomia preservada e cognição intacta. Foram excluídos aqueles que apresentavam comorbidades físicas ou mentais graves que comprometessem a capacidade de realizar exercícios físicos. O processo de seleção dos participantes ocorreu entre junho de 2023 e janeiro de 2024. As identidades dos participantes foram mantidas em sigilo, e cada um foi identificado por letras correspondentes às iniciais do nome e sobrenome, omitindo termos como "junior", "filho" e "neto", seguidas da data de nascimento e gênero (M ou F). Por exemplo: WA120568M.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com o auxílio do software G*Power (versão



3.1), utilizando como base a comparação entre duas médias dependentes. Para essa análise, foram utilizados os seguintes parâmetros: test family = testes t, tipo de poder = a priori: dado α , poder e tamanho de efeito; probabilidade de erro $\alpha = 0,05$; tamanho de efeito = 0,60 e poder ($1-\beta$ erro probabilidade) = 0,80, resultando em um $n = 19$.

Os participantes foram recrutados por meio de uma chamada pública vinculada à Universidade, juntamente com o projeto de fluxo contínuo. Eles preencheram um formulário de avaliação com informações pessoais, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e realizaram os testes de triagem durante a primeira visita. A bateria inicial de testes incluiu: a) avaliação da composição corporal por bioimpedância; b) aplicação do questionário SARC-F e perimetria de panturrilha; c) testes de funcionalidade (Timed Up and Go); d) dinamometria palmar; e) força de membros inferiores; f) espessura muscular do reto femoral; e g) questionários psicométricos para avaliar sintomas depressivos e cognitivos. Após a triagem, os participantes foram direcionados para a intervenção com o PEMF, utilizando o gerador de campo eletromagnético pulsado Supramaximus™ (Equipamentos Adoxy – Brasil).

A intervenção consistiu em 12 sessões de terapia PEMF, realizadas três vezes por semana. Nas duas primeiras sessões, foi aplicada uma contração submáxima durante 30 minutos, com frequência de 5 Hz, no modo esportivo do equipamento Supramaximus™. Nas 10 sessões subsequentes, foram utilizados ciclos alternados de contrações submáximas (frequência de 5 Hz por 5 segundos) e contrações supramáximas (frequência de 30 Hz por 5 a 8 segundos). A intensidade do equipamento foi ajustada de acordo com a sensibilidade de cada participante, e a duração de cada sessão foi de 30 minutos.

Caracterização da amostra

A caracterização da amostra incluiu a coleta de dados sobre massa corporal (kg), altura (m), massa magra (kg), massa de gordura corporal e percentual de gordura corporal. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com base na relação entre a massa corporal e a altura dos participantes. Para essas avaliações, foi utilizado um equipamento de bioimpedância tetrapolar (BIA®, Tera Science, SP, Brasil), com sistema de nuvem acessível através do site <https://www.terascience.com.br>. Para garantir a precisão dos resultados da bioimpedância, foram seguidos critérios específicos de preparação: jejum de, no mínimo, 4 horas antes do teste; evitar atividades físicas intensas nas 24 horas anteriores; urinar pelo menos 30 minutos antes do exame; não consumir bebidas alcoólicas nas 48 horas anteriores; e evitar o uso de diuréticos nos 7 dias anteriores ao teste.



Desfecho primário

Avaliação da sarcopenia (SARC-F) e Perimetria da Panturrilha e Qualidade de Vida

O questionário SARC-F é uma ferramenta validada para o diagnóstico de sarcopenia e para identificar indivíduos em risco de desenvolver sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019; STEINMETZ *et al.*, 2024;). O questionário SARC-F consiste em cinco perguntas sobre força, apoio ao caminhar, levantar-se de uma cadeira, subir escadas e quedas. Cada pergunta tem três opções de resposta, valendo entre 0 e 2 pontos. A pontuação total varia de 0 a 10, com valores iguais ou superiores a 4 indicando risco de sarcopenia. A pontuação máxima é de 10 pontos. O questionário apresenta excelente especificidade (85%) com valor preditivo negativo de 96%.

A perimetria da panturrilha é um dos parâmetros mais importantes no diagnóstico da sarcopenia. A medida foi realizada com base nos pressupostos determinados pela Sociedade Internacional para o Avanço da Cineantropometria (ISAK). Para isso, a medida foi determinada a partir da maior circunferência da perna, considerando o músculo gastrocnêmio.

Avaliação da mobilidade funcional: Teste Timed Up and Go (TUG)

O Teste Timed Up and Go (TUG) é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliar o risco de quedas em idosos (BRETAN *et al.*, 2013). Ele consiste em medir o tempo que uma pessoa leva para levantar-se de uma cadeira, caminhar 3 metros, virar-se, retornar e sentar-se novamente. O teste é indicativo do equilíbrio, da marcha e da mobilidade funcional da pessoa, fornecendo insights sobre seu grau de fragilidade. O TUG é simples, rápido e confiável, podendo ser administrado por profissionais de saúde ou familiares em diversos ambientes.

Os resultados do TUG são interpretados da seguinte forma:

Até 10 segundos: desempenho normal para adultos saudáveis, com baixo risco de quedas.

Entre 11 e 20 segundos: considerado normal para idosos frágeis ou debilitados, que ainda mantêm independência em suas atividades diárias, com baixo risco de quedas.

Entre 21 e 29 segundos: indica a necessidade de uma avaliação funcional detalhada, com recomendação de abordagens específicas para a prevenção de quedas, devido ao risco moderado.

Igual ou superior a 30 segundos: indica a necessidade urgente de uma avaliação funcional detalhada e a implementação imediata de estratégias para prevenir quedas, devido ao alto risco identificado.



O teste foi realizado três vezes, sendo a primeira para familiarização, e o tempo médio das duas tentativas foi considerado para análise.

Força de Preensão Palmar

A força de preensão manual foi avaliada utilizando um dinamômetro de mão computadorizado (**BIA**® Tera Science - Brasil), como uma medida padrão para determinar o índice de fragilidade dos idosos. Três contrações máximas foram realizadas (em triplicata) para ambas as mãos. O valor da força considerado foi o maior obtido nas três tentativas.

Dinamometria da Extensão do Joelho

Para avaliar a força muscular dos membros inferiores, utilizamos o Sistema de Dinamometria Computadorizada E-lastictic® (São Paulo – Brasil). Esse dinamômetro é versátil, podendo ser acoplado a qualquer parte do corpo por meio de uma célula de carga. Ele mede não apenas a força muscular, mas também a velocidade e aceleração dos movimentos. Os dados são transmitidos em tempo real para dispositivos móveis via Bluetooth, ou remotamente pela internet para uma estação central.

Cada participante realizou três séries de contrações máximas para extensão e flexão do joelho em ambos os membros inferiores. O valor de força utilizado foi o maior obtido nas três tentativas. O sistema inclui braçadeiras que se ajustam confortavelmente aos membros avaliados, minimizando qualquer desconforto além do esforço muscular natural do participante.

Análise de Imagens de Ultrassom

Utilizamos o ultrassom Mindray M6, equipado com um transdutor linear de frequência entre 6 e 14 megahertz (MHz), modelo L14-6Ns, para medir a espessura muscular do reto femoral (RF). Os pontos anatômicos de referência foram o trocanter maior e o epicôndilo lateral do fêmur na coxa direita, com o transdutor posicionado a 40% do comprimento do fêmur em direção à região proximal para análise da espessura muscular.

Antes do início do estudo, foram feitas marcações meticulosas na pele com uma caneta para garantir a padronização das distâncias entre os pontos anatômicos. Todas as medidas foram realizadas no membro direito dos participantes pelo mesmo pesquisador, assegurando a consistência dos procedimentos sob a supervisão de um único avaliador.



Desfecho secundário

Escala de Depressão de Yesavage

A escala de Yesavage (19) é um instrumento utilizado para avaliar a presença e a gravidade da depressão em idosos. A escala de Yesavage consiste em 15 perguntas de sim ou não, que abordam aspectos cognitivos, afetivos e comportamentais relacionados à depressão. A pontuação varia de 0 a 15, sendo que valores iguais ou superiores a 6 indicam possível depressão e valores iguais ou superiores a 10 indicam depressão provável. A escala de Yesavage é uma ferramenta simples e rápida, podendo ser aplicada por profissionais de saúde ou familiares. A avaliação foi realizada antes e após o tratamento com PEMF (após 12 sessões).

MiniMental

O questionário MiniMental, também conhecido como Exame do Estado Mental Mini (MMSE), é um teste de 30 pontos que mede a função cognitiva e rastreia sinais de demência. Avalia diferentes domínios como orientação, memória, atenção, cálculo, linguagem e construção. Os resultados do teste podem ser interpretados de acordo com o nível de escolaridade e os valores de corte para comprometimento cognitivo. O teste é amplamente utilizado em contextos clínicos e de pesquisa, bem como nos serviços de atenção primária e geriatria. É fácil e rápido de aplicar, mas apresenta algumas limitações, como viés cultural, baixa sensibilidade e efeitos de teto. O questionário foi aplicado antes e após 12 sessões de PEMF.

Estatísticas

Foi realizada uma análise descritiva prévia dos dados, apresentados como média \pm SEM. Após testar os pressupostos de normalidade, utilizou-se o teste T de Student para comparar as variáveis dependentes do estudo. Cada paciente foi comparado consigo mesmo, antes e após o tratamento. Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS 20.0 para Windows® (Chicago, EUA), com significância estatística de $p = 0,05$. O tamanho da amostra foi calculado utilizando o software G*Power (versão 3.1). As representações gráficas dos dados foram realizadas com o software GraphPad Prism (v.8, Boston, EUA).



3 RESULTADOS

Os dados de caracterização da amostra foram expressos como Média \pm SEM e estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização da Amostra

	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)	IMC ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	Massa Magra (kg)	Massa Gorda (Kg)
Média	77	72	1.6	31.32	47.4	30.4
Desvio Padrão	9.7	10	8	5	3	9.7

Desfecho primário

Escala de Sarcopenia SARC-F e Perimetria da Panturrilha

A escala SARC-F foi utilizada antes e após o tratamento com PEMF. O tratamento foi capaz de reduzir significativamente os valores iniciais de $13,7 \pm 2,2$ para $7,09 \pm 2,0$ ($p = 0,0019$), considerado significativo pelo teste t pareado. A perimetria da panturrilha, outro importante marcador associado à sarcopenia, também apresentou melhora após o tratamento. A perimetria inicial foi de $33,9 \pm 1,3$ cm e o valor médio aumentou para $36,2 \pm 1,1$ cm. A diferença entre os grupos foi considerada significativa ($p = 0,0034$). Nossos resultados demonstram uma diminuição significativa do risco de sarcopenia após a conclusão do tratamento com PEMF (Figura 01).

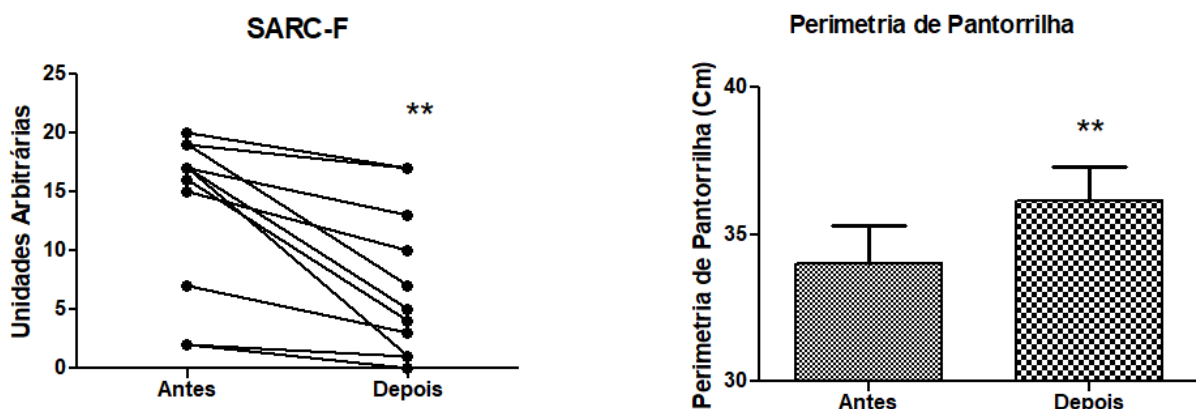


Figura 1: Valores da escala SARC-f (1A) e da perimetria da panturrilha (1B), antes e após 12 sessões de tratamento com PEMF



Teste TUG

O teste TUG é uma ferramenta clássica para avaliar o risco de quedas em idosos. Como mencionado anteriormente, o teste reflete o equilíbrio, a marcha e a mobilidade funcional da pessoa, podendo indicar seu grau de fragilidade. Em nosso estudo, conforme observado na Figura 2, após 12 sessões de tratamento com PEMF, os pacientes melhoraram o tempo para realizar o teste, de $24,6 \pm 5,7$ segundos para $20,2 \pm 4,4$ segundos, considerado significativo ($p = 0,023$).

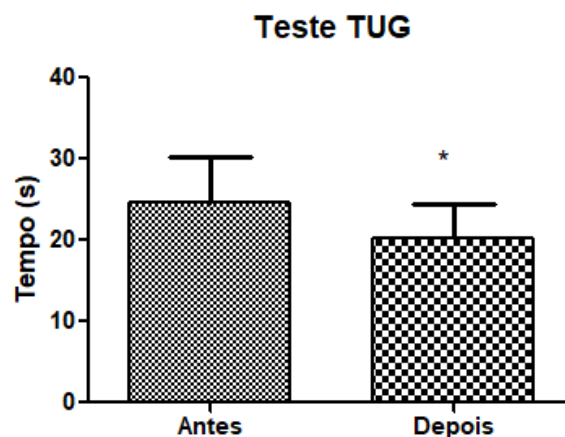


Figura 2: Valores do teste TUG, antes e após 12 sessões de tratamento com PEMF ($p = 0,023$)

Dinamometria de Preensão Palmar e da Extensão de Joelho Dominante

As medições de preensão manual foram testadas antes e após o tratamento com PEMF. Como pode ser observado na Figura 3, o tratamento foi capaz de aumentar significativamente a força de preensão manual de $14,7 \pm 1,4$ para $16,3 \pm 1,4$ kgf ($p = 0,043$). A força do quadríceps foi testada antes e após o tratamento com PEMF, utilizando dinamômetro computadorizado. Como mostrado na figura, o tratamento com PEMF foi capaz de aumentar significativamente a força de $12,7 \pm 1,6$ para $17,9 \pm 2,9$ kgf. A diferença foi considerada significativa ($p = 0,022$).

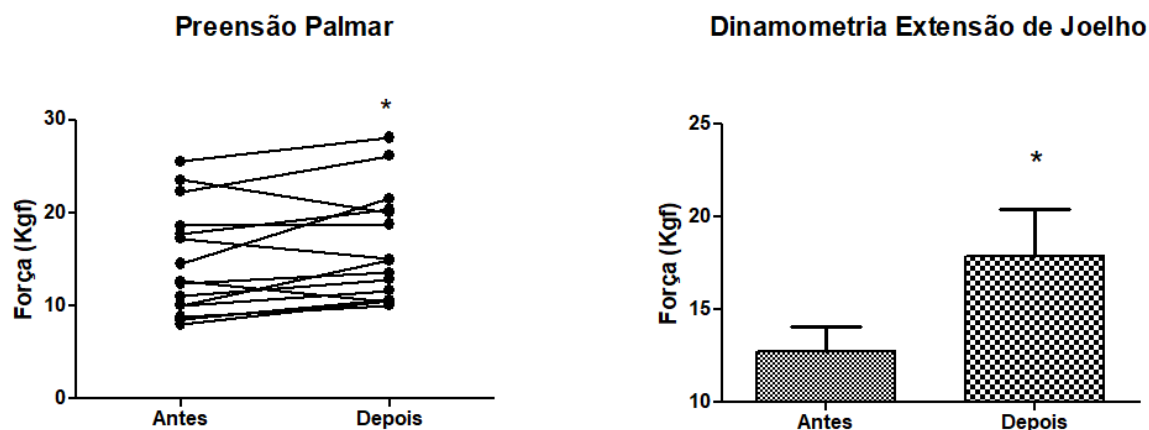


Figura 3: Valores da força de preensão palmar e da dinamometria da extensão de joelho dominante, antes e após 12 sessões de tratamento com PEMF.

Espessura Muscular do Reto Femoral

A espessura muscular do reto femoral, representada pela medição da secção transversal do músculo, foi avaliada por ultrassom em modo B. Como pode ser visto na Figura 4, o tratamento com PEMF foi capaz de produzir um aumento significativo na medição transversal do músculo, de $1,17 \pm 0,09$ cm para $1,36 \pm 0,09$ cm. A diferença foi considerada significativa ($p = 0,007$).

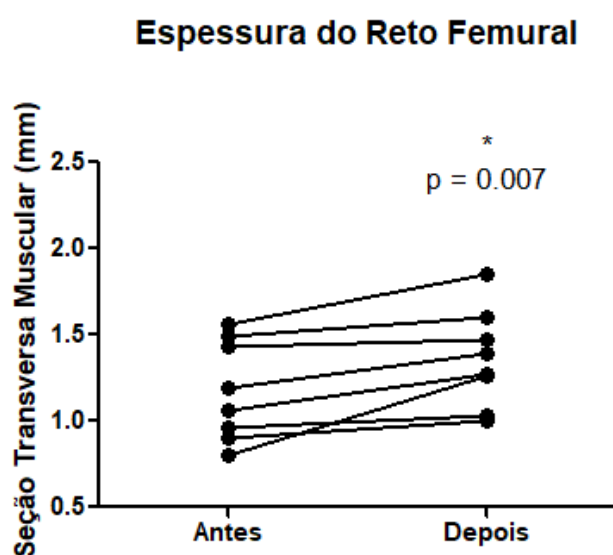


Figura 4: Medições da secção transversal do músculo reto femoral da perna direita, antes e após 12 sessões de tratamento com PEMF



Desfecho secundário

Escala de Depressão de Yesavage e MiniMental

A escala de depressão para idosos de Yesavage foi aplicada antes e após o tratamento com PEMF. Como pudemos observar, nossos resultados demonstram uma redução significativa dos escores individuais, sugerindo uma melhora no estado depressivo. O tratamento com PEMF foi capaz de reduzir significativamente os valores iniciais de $8,5 \pm 0,8$ para $5,7 \pm 0,7$ ($p = 0,0061$). Os valores são expressos como Média \pm SEM, Figura 5. No entanto, o teste Mini-Mental (MMSE) não indicou alterações no estado cognitivo dos pacientes ao compararmos os resultados antes ($24,8 \pm 1,8$) e após as 12 sessões ($26 \pm 1,3$), e a diferença foi considerada não significativa ($p = 0,16$).

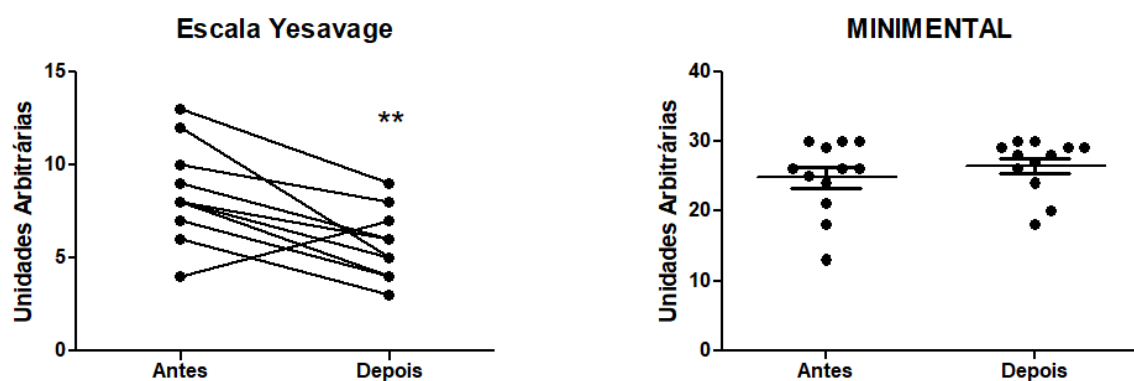


Figura 5: Valores da escala de depressão geriátrica de Yesavage e do Minimental, antes e após 12 sessões de tratamento com PEMF

4 DISCUSSÃO

Os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos de 12 sessões de tratamento com o PEMF (Supramaximus® - Adoxy Equipamentos Ltda, Votorantim, SP - Brasil) nos aspectos funcionais, de força e estruturais musculares relacionados à sarcopenia em idosos. Pelo nosso entendimento, este é o primeiro estudo a investigar os efeitos do campo eletromagnético longitudinalmente em humanos idosos. Portanto, nossa hipótese primária (H1) foi plenamente aceita, uma vez que observamos melhorias em todos os parâmetros investigados. Tais respostas representam avanços significativos no campo do tratamento da sarcopenia e em idosos. Vale ressaltar que os resultados atuais parecem passíveis de extrapolação para diferentes populações, incluindo idosos institucionalizados e acamados, já que essa ferramenta permite estimular a estrutura muscular sem a necessidade de



grandes mobilizações, superando limitações que seriam impostas com a aplicação de exercícios físicos.

A sarcopenia é um problema de saúde pública negligenciado pelos sistemas de saúde ao redor do mundo. No entanto, a perda progressiva de massa muscular resultante do processo de envelhecimento normal, ou quando relacionada a outras condições, como hospitalizações ou restrições decorrentes de comorbidades, pode levar a profundas incapacidades físicas e distúrbios psicológicos. Um estudo clínico recente envolvendo mais de 300 voluntários confirmou a possibilidade de usar a medida da circunferência da panturrilha como um indicador simples, rápido e de baixo custo para avaliar a massa muscular e a sarcopenia (BERNABEI *et al.*, 2022; KISS *et al.*, 2024). Em nosso estudo, utilizamos a perimetria da panturrilha como indicador adicional para avaliar a massa muscular e a sarcopenia em pacientes idosos. Nossos resultados mostraram que a medida foi sensível e altamente significativa, demonstrando uma melhora na massa muscular após o tratamento com PEMF. A perimetria inicial foi de $33,9 \pm 1,3$ cm e o valor médio aumentou para $36,2 \pm 1,1$ cm. Nossos resultados corroboram os de KISS e colaboradores (2024), que apontam essa medida como uma alternativa rápida e eficiente para complementar a avaliação da sarcopenia. No entanto, seria interessante estabelecer padrões nacionais para essa medida, visando maior confiabilidade.

Sabemos que o exercício de resistência e a melhoria na ingestão nutricional são intervenções que podem melhorar os resultados em pacientes com sarcopenia. Uma diretriz internacional de 2018 sobre sarcopenia recomendou fortemente o treinamento baseado em resistência e sugeriu condicionalmente o aumento da ingestão de proteínas e calorias, com suplementação de proteínas, se necessário (DENT *et al.*, 2018). O exercício de resistência tem evidências sólidas para os desfechos funcionais e evidências mais fracas para os desfechos relacionados à composição corporal (DUNCAN & DINEV, 2020). Um estudo multicêntrico recente, randomizado e controlado, revelou que uma intervenção multicomponente, consistindo em exercícios de intensidade moderada e aconselhamento nutricional individualizado, pode reduzir significativamente em 22% a ocorrência de incapacidade de mobilidade em pacientes com fragilidade e sarcopenia (BERNABEI *et al.*, 2022).

No entanto, a prática de treinamento de resistência em idosos frágeis apresenta limitações significativas em termos de adesão e manutenção, bem como limitações articulares próprias do idoso. O PEMF surge como uma estratégia interessante de promoção da saúde, especialmente para esses idosos. Nosso estudo corrobora essa perspectiva, uma vez que os resultados observados tiveram impacto significativo nas variáveis estudadas, principalmente nos ganhos de força e espessura muscular. Assim, de acordo com o consenso europeu sobre sarcopenia, a medição da força de



preensão é simples e barata, sendo a fraqueza da preensão manual um importante preditor de maus desfechos, como hospitalizações mais longas, aumento das limitações funcionais, pior qualidade de vida relacionada à saúde e morte. Em nosso estudo, a análise de preensão manual demonstrou uma melhora significativa após o tratamento com PEMF, o que pode ser sugerido como um sinal de melhora global (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Interessantemente, Sayer e Cruz-Jentoft enfatizaram recentemente que as definições originais de sarcopenia focavam na massa muscular, mas o foco agora está na função muscular, conforme ilustrado em várias diretrizes internacionais. Nosso estudo demonstrou que o PEMF melhorou significativamente os aspectos funcionais dos pacientes idosos.

Para avaliar melhor o ganho de massa muscular induzido pelo tratamento com PEMF, também avaliamos a força de extensão do joelho, usando dinamômetro computadorizado, e a espessura muscular, usando imagens de ultrassom. Recentemente, Buitrago e colaboradores (BUITRAGO *et al.*, 2024) utilizaram ultrassom para avaliar a espessura do músculo reto femoral a fim de avaliar os efeitos da hospitalização prolongada após cirurgias cardíacas e correlacionar essas medidas com possíveis efeitos negativos da hospitalização. Os autores concluíram, usando imagens de ultrassom, que houve uma perda considerável de massa muscular, mas não encontraram correlação com outras variáveis analisadas no estudo. No entanto, as medições de massa muscular por análise da espessura muscular, usando técnicas de imagem, e de força muscular, usando dinamometria, também foram utilizadas neste estudo para avaliar os efeitos da terapia PEMF em idosos sarcopênicos. Nagy *et al.* (2024) avaliaram a correlação das imagens ultrassonográficas do quadríceps em pacientes idosos em hemodiálise e correlacionaram-nas com a massa muscular avaliada por bioimpedância computadorizada. Os autores encontraram uma forte correlação entre as medições e concluíram que a imagem do músculo quadríceps é confiável para a avaliação da sarcopenia. Em nosso estudo, a força do quadríceps foi testada antes e após o tratamento com PEMF, utilizando dinamômetro computadorizado. A Figura 07 demonstra que o tratamento com PEMF foi capaz de aumentar significativamente a força de $12,7 \pm 1,6$ para $17,9 \pm 2,9$ kgf. Além disso, a espessura do músculo reto femoral, representada pela medição da secção transversal do músculo, foi avaliada usando ultrassom. A Figura 08 demonstrou claramente que o tratamento com PEMF foi capaz de produzir um aumento muito significativo na medição transversal, inicialmente de $1,17 \pm 0,09$ para $1,36 \pm 0,09$. A diferença foi considerada muito significativa, com $p = 0,007$.

Adicionalmente, nossa hipótese secundária (H2) foi parcialmente aceita, uma vez que apenas a Escala de Depressão de Yesavage mostrou melhora satisfatória. A sarcopenia tem sido implicada no



aumento do risco de comprometimento cognitivo e depressão associados ao envelhecimento. Lee et al. (2018) demonstraram que sarcopenia e pré-sarcopenia parecem estar significativamente correlacionadas ao risco de depressão em mulheres idosas coreanas. Neste estudo, utilizamos os questionários Yesavage (Figura 5) e SARC-F (Figura 1) para avaliar o estado depressivo e a qualidade de vida, respectivamente, de pacientes idosos submetidos ao tratamento com terapia PEMF. Pudemos observar que os pacientes tratados apresentaram uma melhora significativa em ambos os parâmetros analisados com as ferramentas qualitativas. É possível que a melhora tanto do estado depressivo quanto da qualidade de vida tenha sido devida ao aumento da capacidade funcional muscular, o que permitiu aos pacientes realizar uma série de atividades que anteriormente não conseguiam, como dançar (relato de pacientes). Além disso, o teste TUG também demonstra uma melhoria muito significativa na funcionalidade (Figura 03), o que aponta para um aumento da atividade dos pacientes após o tratamento.

O diagnóstico diferencial entre depressão em idosos e demência deve ser considerado. A depressão também parece ser um fator de risco para demência (COSGRAY et al, 1993; LEVIN et al, 2019). Para isso, realizamos o teste MiniMental para avaliar o estado cognitivo dos pacientes. Os pacientes avaliados neste estudo não apresentaram características de demência e o tratamento com PEMF não mostrou mudanças significativas nos testes ao comparar os resultados antes e após o tratamento.

5 CONCLUSÕES

A terapia de campo eletromagnético pulsado de alta intensidade (PEMF - Supramaximus™) provou ser uma estratégia eficaz para melhorar os marcadores associados à sarcopenia, promovendo aumentos avaliados pelo questionário clássico SARC-F, perimetria da panturrilha, funcionalidade, bem como força e espessura muscular em pacientes idosos sarcopênicos. Além disso, o tratamento também resultou em uma melhora significativa no estado depressivo, avaliado pela escala específica de depressão para idosos.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), concessão 04/2024, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) 07586/2023-5 — Rodrigo Alvaro B. Lopes-



Martins.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ZAMBONI, M.; MAZZALI, G.; FANTIN, F.; ROSSI, A.; FRANCESCO, V. D. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 18, p. 388–395, 2008.
2. KEMMLER, W.; STENGEL, S. V.; SCHOENE, D. Longitudinal changes in muscle mass and function in older men at increased risk for sarcopenia—the FrOST-Study. *J Frailty Aging*, v. 8, p. 57–61, 2019.
3. MURTON, A. J.; MARIMUTHU, K.; MALLINSON, J. E.; SELBY, A. L.; SMITH, K.; RENNIE, M. J. et al. Obesity appears to be associated with altered muscle protein synthetic and breakdown responses to increased nutrient delivery in older men, but not reduced muscle mass or contractile function. *Diabetes*, v. 64, p. 3160–3171, 2015.
4. KOB, R.; FELLNER, C.; BERTSCH, T.; WITTMANN, A.; MISHURA, D.; SIEBER, C. C. et al. Gender-specific differences in the development of sarcopenia in the rodent model of the ageing high-fat rat. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, v. 6, p. 181–191, 2015.
5. CRUZ-JENTOFT, A. J.; SAYER, A. A. Sarcopenia. *Lancet*, v. 393, p. 2636–46, 2019.
6. SCHAAP, L. A.; VAN SCHOOR, N. M.; LIPS, P.; VISSER, M. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 73, p. 1199–204, 2018.
7. DOS SANTOS, L.; CYRINO, E. S.; ANTUNES, M.; SANTOS, D. A.; SARDINHA, L. B. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, v. 8, p. 245–50, 2017.
8. DE BUYSER, S. L.; PETROVIC, M.; TAES, Y. E. et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age Ageing*, v. 45, p. 602–8, 2016.
9. STEFFL, M.; SIMA, J.; SHIELLS, K.; HOLMEROVA, I. The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Clin Interv Aging*, v. 12, p. 2003–7, 2017.



10. ANTUNES, A. C.; ARAUJO, D. A.; VERISSIMO, M. T.; AMARAL, T. F. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutr Diet*, v. 74, p. 46–50, 2017.
11. REIJNIERSE, E. M.; TRAPPENBURG, M. C.; LETER, M. J. et al. The association between parameters of malnutrition and diagnostic measures of sarcopenia in geriatric outpatients. *PloS One*, v. 10, p. e0135933, 2015.
12. REIJNIERSE, E. M.; BULJAN, A.; TUTTLE, C. S. L. et al. Prevalence of sarcopenia in inpatients 70 years and older using different diagnostic criteria. *Nurs Open*, v. 6, p. 377–83, 2019.
13. CRUZ-JENTOFT, A. J.; LANDI, F.; SCHNEIDER, S. M. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. *Age Ageing*, v. 43, p. 748–59, 2014.
14. BIANCHI, L.; ABETE, P.; BELLELLI, G. et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia, identified according to the EWGSOP definition and diagnostic algorithm, in hospitalized older people: the GLISTEN Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 72, p. 1575–81, 2017.
15. CHURILOV, I.; CHURILOV, L.; MACISAAC, R. J.; EKINCI, E. I. Systematic review and meta-analysis of prevalence of sarcopenia in post-acute inpatient rehabilitation. *Osteoporos Int*, v. 29, p. 805–12, 2018.
16. CHEN, L. K.; WOO, J.; ASSANTACHAI, P. et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*, v. 21, p. 300–7, 2020.
17. CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAHAT, G.; BAUER, J.; BOIRIE, Y.; BRUYÈRE, O.; CEDERHOLM, T. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, v. 48, p. 16–31, 2019.
18. STEINMETZ, C.; KRAUSE, L.; SULEJMANOVIC, S.; KAUMKÖTTER, S.; MENGDEN, T.; GREFE, C. et al. The prevalence and impact of sarcopenia in older cardiac patients undergoing inpatient cardiac rehabilitation - results from a prospective, observational cohort pre-study. *BMC Geriatr.*, v. 24, n. 1, p. 94, 2024. doi: 10.1186/s12877-024-04694-y.



19. YESAVAGE, J. A.; BRINK, T. L.; ROSE, T. L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, v. 17, p. 37–49, 1982.
20. BRETAN, O.; SILVA JÚNIOR, J. E.; RIBEIRO, O. R.; CORRENTE, J. E. Risk of falling among elderly persons living in the community: assessment by the Timed up and go test. *Braz J Otorhinolaryngol.*, v. 79, n. 1, p. 18-21, 2013. doi: 10.5935/1808-8694.20130004.
21. LEE, I.; CHO, J.; HONG, H.; JIN, Y.; KIM, D.; KANG, H. Sarcopenia is associated with cognitive impairment and depression in elderly Korean women. *Iran J Public Health*, v. 47, n. 3, p. 327-334, 2018.
22. COSGRAY, R. E.; HANNA, V. Physiological causes of depression in the elderly. *Perspect Psychiatr Care*, v. 29, n. 1, p. 26-28, 1993. doi: 10.1111/j.1744-6163.1993.tb00399.x.
23. LEVIN, O. S.; VASENINA, E. E. Depression and cognitive decline in elderly: causes and consequences. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, v. 119, n. 7, p. 87-94, 2019. doi: 10.17116/jnevro201911907187.
24. CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAHAT, G.; BAUER, J.; BOIRIE, Y.; BRUYÈRE, O.; CEDERHOLM, T. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019. doi: 10.1093/ageing/afy169.
25. DENT, E.; MORLEY, J. E.; CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging*, v. 22, p. 1148–61, 2018.
26. DUNCAN D.; DINEV I. Noninvasive Induction of Muscle Fiber Hypertrophy and Hyperplasia: Effects of High-Intensity Focused Electromagnetic Field Evaluated in an In-Vivo Porcine Model: A Pilot Study. *Aesthet Surg J*. 40(5):568-574. 2020. doi: 10.1093/asj/sjz244. PMID: 31665217;
27. BERNABEI, R.; LANDI, F.; CALVANI, R. et al. Multicomponent intervention to prevent mobility disability in frail older adults: randomised controlled trial (SPRINTT project). *BMJ*, v. 377, p. e068788, 2022. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068788>.
28. KISS, C. M.; BERTSCHI, D.; BEERLI, N.; BERRES, M.; KRESSIG, R. W.; FISCHER, A. M. Calf circumference as a surrogate indicator for detecting low muscle mass in hospitalized geriatric patients. *Aging Clin Exp Res.*, v. 36, n. 1, p. 25, 2024. doi: 10.1007/s40520-024-02694-x.



-
29. BUITRAGO, N. D. C.; GALLEGO, D. T.; PÉREZ, M. C. F.; CARDONA, C. A. Q.; BOTERO, C. C. Assessment of quadriceps muscle mass by ultrasound in the postoperative period of cardiac surgery. *Ultrasound J.*, v. 16, n. 1, p. 8, 2024. doi: 10.1186/s13089-023-00348-z.
30. NAGY, E.; SAMAAN, E.; EL-GAMAL, M.; SHAMSUDDIN, M.; THARWAT, S. Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by muscle ultrasound: a cross-sectional study in a cohort of patients on chronic hemodialysis. *BMC Nephrol.*, v. 25, n. 1, p. 49, 2024. doi: 10.1186/s12882-024-03487-0.



Desafios e Perspectivas Futuras da Bioengenharia no Sistema de Saúde

Challenges and Future Perspectives of Bioengineering in the Health System

RESUMO

A bioengenharia desempenha um papel central na transformação do setor de saúde, integrando tecnologias emergentes, como materiais avançados, impressão 3D e terapias biológicas para desenvolver soluções inovadoras. No entanto, o campo enfrenta barreiras que precisam ser superadas para o pleno aproveitamento de seu potencial. Entre os principais obstáculos estão a regulamentação de novas tecnologias, a adaptação dos sistemas de saúde à rápida evolução tecnológica e a necessidade de uma maior interdisciplinaridade entre a engenharia e as ciências da saúde. Este capítulo explora essas questões e destaca as perspectivas futuras da bioengenharia, com foco em áreas como engenharia tecidual, biomateriais inteligentes e a integração de inteligência artificial no diagnóstico e tratamento. Além disso, discute os impactos econômicos e sociais dessas inovações, bem como a importância da formação profissional e da colaboração entre academia, indústria e governo. A bioengenharia continuará a impulsionar a inovação em saúde, mas seu desenvolvimento depende da resolução de questões regulatórias, éticas e técnicas que emergem com o avanço tecnológico.

Palavras-chave: Bioengenharia, Inovação em saúde, Biomateriais inteligentes, Inteligência artificial em saúde, Desafios regulatórios.

ABSTRACT

Bioengineering has played a central role in transforming the health sector, integrating emerging technologies such as advanced materials, 3D printing manufacturing systems, and biological therapies to develop innovative solutions. However, the field faces significant challenges that must be addressed for its full potential to be realized. Among the key challenges are the regulation of new technologies, the adaptation of healthcare systems to rapid technological evolution, and the need for greater interdisciplinarity between engineering and health sciences. This chapter discusses these challenges and explores future perspectives for bioengineering, focusing on promising areas such as tissue engineering, smart biomaterials, and the integration of artificial intelligence in diagnostics and treatment. Additionally, the economic and social impacts of these innovations are addressed, along with the critical role of professional education and collaboration between academia, industry, and government. Bioengineering will continue to drive innovation in healthcare, but its full development will depend on resolving regulatory, ethical, and technical issues that arise with technological advancements.

Keywords: Bioengineering, Health innovation, Smart biomaterials, Artificial intelligence in healthcare, Regulatory challenges.

A.M.H. da Silva*

ORCID Id: 0000-0001-7320-4790

Instituto Científico e Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia, Universidade Brasil, São Paulo, São Paulo, Brasil

M.E. Kunkel

ORCID Id: 0000-0003-1711-9289

Universidade Federal de São Paulo, São José dos Campos, São Paulo, Brasil

J. de Carvalho

ORCID Id: 0000-0002-2614-6206

Escola de Engenharia de São Carlos – Universidade de São Paulo, São Carlos, São Paulo, Brasil

**Autor correspondente*

Alessandro Márcio Hakme da Silva

alhakme@gmail.com



1 INTRODUÇÃO

Desde as primeiras anotações de engenharia de Leonardo da Vinci sobre o corpo humano em 1543 até as conquistas modernas, como a primeira implantação permanente de um coração artificial em 1982 na Universidade de Utah, por Jarvik (SUBRAMANIAM *et al.*, 2024), a bioengenharia evoluiu como uma força transformadora na medicina. Santiago Ramón y Cajal revolucionou a bioengenharia no final do século XIX ao descobrir que o sistema nervoso é composto por neurônios individuais, estabelecendo as bases da neurociência moderna e recebendo o Prêmio Nobel em 1906 por suas contribuições. A engenharia tornou-se essencial para a prática médica, integrando dispositivos, implantes e modelos sofisticados (PEI *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019; STOCCO *et al.*, 2023). Durante o século XX, um dos grandes desafios da engenharia foi o desenvolvimento de dispositivos implantáveis e próteses inovadoras (ARTIOLI; KUNKEL; MESTANZA, 2019; LEME *et al.*, 2023).

Hoje, o campo enfrenta um novo paradigma: a criação de "avatares" humanos digitais e físicos, capazes de prever e simular estados de saúde. Essa evolução, que inclui avanços como sensoriamento em tempo real e inteligência artificial, representa um dos maiores desafios na interface entre engenharia e medicina. Esse avatar não é apenas um "gêmeo digital", mas também pode ter uma manifestação física de tecidos ou órgãos humanos que podem ser estudados *ex vivo*. A criação desses avatares da fisiologia humana representa um dos grandes desafios atuais na interface entre engenharia e medicina, exigindo modelos de engenharia precisos que vão desde simulações computacionais até a realização prática (SUBRAMANIAM *et al.*, 2024).

Um dos conceitos mais fascinantes é a ideia de sensoriamento em tempo real e adaptação contínua às diversas entradas do corpo humano, abordando o problema como uma questão de controle e otimização dinâmica (EL-SHERBINY; YACOUB, 2013). O conceito de avatar na engenharia também se baseia na noção de que cada componente do avatar humano pode ser tratado como tecidos e órgãos independentes, projetados para funcionar de maneira sinérgica com os outros. Além disso, esses componentes podem ser desenvolvidos como dispositivos inteligentes e implantáveis (NATARAJAN *et al.*, 2022), capazes de aumentar ou, em alguns casos, substituir suas contrapartes humanas. Esse é um grande desafio na interface entre a engenharia e a fisiologia humana.

A compreensão do cérebro humano continua sendo um dos maiores desafios da ciência moderna, especialmente no que diz respeito ao tratamento de doenças neurodegenerativas e de neurodesenvolvimento (ADIKARI *et al.*, 2021; KHAN; OLDS, 2023). No entanto, à medida que



avançamos na era da inteligência artificial, também surge a oportunidade de criar máquinas inteligentes que emulem a nossa inteligência orgânica (GAUR *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2020). Dentro do contexto da criação de avatares, um dos maiores desafios seria o desenvolvimento e a ativação de um "exocórtex" humano, ou seja, uma versão funcional do cérebro humano fora do corpo. A concretização de tal ideia revolucionaria o modo como percebemos e tratamos condições neurológicas, desde a melhoria da cognição até o enfrentamento da neuro degeneração.

2 ÁREAS DA BIOENGENHARIA E ENGENHARIA BIOMÉDICA

A Bioengenharia e a Engenharia Biomédica são campos interdisciplinares que compartilham um objetivo comum: melhorar a saúde humana por meio da aplicação de princípios de engenharia. No entanto, apesar de suas semelhanças, esses dois campos diferem em escopo, abordagem e foco de atuação. A bioengenharia é uma área mais ampla que combina biologia e engenharia para resolver uma vasta gama de problemas em diferentes setores, não se limitando apenas ao setor de saúde. Já a engenharia biomédica tem um foco mais específico, voltado para o desenvolvimento de soluções tecnológicas direcionadas à medicina, diagnóstico e terapia. Essas diferenças fundamentais tornam cada área única em termos de formação acadêmica, conjunto de habilidades exigidas e responsabilidades profissionais.

A bioengenharia abrange uma ampla gama de disciplinas, incluindo engenharia genética, biofísica, biotecnologia, biomecânica e desenvolvimento de biomateriais. O objetivo principal é a aplicação de conceitos de engenharia em sistemas biológicos para o desenvolvimento de soluções que vão além da saúde humana, como a criação de tecnologias agrícolas, o desenvolvimento de biocombustíveis, além de projetos ligados à conservação ambiental e produção farmacêutica. Esse campo exige que os profissionais compreendam profundamente tanto a biologia quanto a engenharia, permitindo que projetem e criem sistemas biológicos sintéticos, bem como dispositivos médicos avançados. Por meio da fusão desses conhecimentos, a bioengenharia desempenha um papel fundamental na inovação tecnológica, abrangendo desde processos de fabricação de medicamentos até a criação de soluções de energia renovável.

Por outro lado, a engenharia biomédica é mais focada no desenvolvimento de dispositivos e tecnologias voltadas diretamente para o tratamento de doenças, diagnósticos e melhoria do cuidado médico. Engenheiros biomédicos são responsáveis por criar dispositivos como próteses, implantes, equipamentos de imagem médica e ferramentas de diagnóstico que ajudam a melhorar a eficiência e



a eficácia do atendimento aos pacientes. Eles também desempenham um papel vital na pesquisa e desenvolvimento de novos materiais para a medicina regenerativa, assim como no aperfeiçoamento de tecnologias de imagem para detecção precoce de doenças. Além disso, os engenheiros biomédicos trabalham em estreita colaboração com profissionais da saúde para garantir que os dispositivos médicos atendam aos rigorosos padrões de regulamentação e qualidade, participando ativamente em processos de certificação e conformidade.

Essas diferenças entre bioengenharia e engenharia biomédica também se refletem na formação acadêmica e nas competências exigidas. O caminho educacional para formação em bioengenharia normalmente começa com uma formação em engenharia geral, seguida de especializações em áreas como biotecnologia, biomateriais ou biomecânica, com um forte enfoque em ciências biológicas. Além disso, os bioengenheiros tendem a trabalhar em ambientes de pesquisa, tanto acadêmica quanto industrial, colaborando com biólogos, químicos e outros especialistas em busca de soluções inovadoras para diversos desafios biológicos. Em contraste, a educação em engenharia biomédica envolve uma formação sólida em Engenharia, associada à formação em ciências médicas como anatomia e fisiologia. Os engenheiros biomédicos frequentemente trabalham em ambientes clínicos ou em empresas de dispositivos médicos, desenvolvendo soluções práticas e tecnologias aplicáveis diretamente na prática médica diária.

Em termos de ambiente de trabalho e funções desempenhadas, as diferenças entre essas duas áreas tornam-se ainda mais evidentes. Os bioengenheiros, por exemplo, tendem a trabalhar em laboratórios de pesquisa e desenvolvimento em setores como biotecnologia e indústria farmacêutica, além de atuar em instituições acadêmicas, onde se dedicam à pesquisa básica e aplicada. Já os engenheiros biomédicos estão mais presentes em hospitais, centros de pesquisa clínica e empresas de dispositivos médicos, onde projetam, testam e desenvolvem tecnologias voltadas para a melhoria dos cuidados de saúde. A escolha entre essas duas áreas dependerá, em última instância, dos interesses pessoais e das metas de carreira de cada profissional, levando em consideração se preferem um foco mais amplo, com aplicações diversas, ou um enfoque mais direcionado para o desenvolvimento de soluções tecnológicas para o setor de saúde.

A área de Engenharias IV, de acordo com o documento orientador da CAPES (CAPES, 2019), engloba os programas de pós-graduação (PPGs) nas subáreas de Engenharia Elétrica e Engenharia Biomédica, e a *Bioengenharia* e *Engenharia Clínica* como subáreas da Engenharia Biomédica. Este contexto coloca a Engenharia Biomédica, e a Bioengenharia como uma de suas ramificações na área, dentro de um cenário de relevância acadêmica e científica, com foco na aplicação de princípios da



engenharia para a solução de problemas relacionados à saúde e tecnologia biomédica.

Subáreas da Engenharia Biomédica

A Engenharia Biomédica, no Brasil, é composta por diversas subáreas que, juntas, contribuem significativamente para o desenvolvimento de tecnologias voltadas para a saúde. As principais subáreas incluem:

- **Instrumentação Biomédica:** Focada no desenvolvimento de instrumentos para monitoramento, diagnóstico e terapia, como ventiladores mecânicos, monitores de sinais vitais e equipamentos de eletrocardiograma. Esta subárea é fundamental no Brasil, especialmente para hospitais públicos e privados que dependem de tecnologias nacionais para melhorar a qualidade do atendimento.
- **Biomateriais:** Trata-se da pesquisa e desenvolvimento de materiais biocompatíveis que podem ser utilizados em implantes, próteses e dispositivos médicos. No Brasil, biomateriais como a hidroxiapatita são amplamente pesquisados e utilizados, com foco na regeneração óssea e dentária, além de aplicações ortopédicas.
- **Engenharia de Reabilitação e Tecnologias Assistivas:** Engloba o desenvolvimento de tecnologias voltadas para a reabilitação de pacientes, incluindo próteses, órteses e exoesqueletos, além de dispositivos que facilitam a vida de pessoas com deficiência. Esta área tem ganhado relevância no Brasil devido à crescente demanda por soluções tecnológicas para melhorar a mobilidade e acessibilidade.
- **Processamento de Sinais e Imagens Médicas:** Focada no desenvolvimento de algoritmos e softwares para a análise de imagens médicas, como tomografias e ressonâncias magnéticas, além do processamento de sinais fisiológicos como ECG e EEG. No Brasil, essa área é essencial, uma vez que o avanço em tecnologias de diagnóstico por imagem pode ajudar a reduzir os custos no sistema público de saúde.
- **Engenharia Clínica:** Subárea que visa garantir o uso eficiente, seguro e eficaz das tecnologias de saúde em hospitais e clínicas. Engenheiros clínicos no Brasil são responsáveis pela gestão de equipamentos médicos, assegurando que as instituições de saúde atendam a padrões regulatórios e de segurança.
- **Bioengenharia**

A Bioengenharia, por sua vez, é uma subárea da Engenharia Biomédica perante a CAPES que se cruza com diversas disciplinas, como biologia, engenharia, e ciências da saúde. As subáreas que a



compõem são igualmente diversas, e muitas delas compartilham fronteiras com a Engenharia Biomédica. Entre as principais subáreas da Bioengenharia no Brasil, podemos destacar:

- Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa: Trata-se da criação de tecidos biológicos para substituir ou regenerar tecidos danificados no corpo humano. A engenharia de tecidos envolve o uso de células-tronco e *scaffolds* biocompatíveis para criar soluções regenerativas. No Brasil, esta área é promissora no tratamento de doenças crônicas e na regeneração de órgãos e tecidos.
- Bioinformática: Compreende o uso de ferramentas computacionais para o processamento e análise de dados biológicos, como por exemplo genomas e proteomas, entre outras. No Brasil, esta subárea tem sido essencial para o avanço de estudos em doenças tropicais e genômica, sendo aplicada na pesquisa de doenças como dengue, Zika e COVID-19.
- Biomecânica: Estuda a aplicação de mecânica aos sistemas biológicos, investigando os movimentos e forças que atuam no corpo humano. No Brasil, a biomecânica tem aplicação tanto na medicina esportiva quanto no desenvolvimento de próteses e dispositivos de auxílio à locomoção.
- Biossensores, Biomarcadores e Bioinstrumentação: Focada no desenvolvimento de sensores biológicos e dispositivos capazes de detectar e medir processos biológicos em tempo real. No Brasil, esta área tem grande potencial, especialmente no desenvolvimento de tecnologias de monitoramento para condições crônicas, como diabetes. Biomarcadores são indicadores biológicos, geralmente moléculas específicas presentes em fluidos corporais ou tecidos, que fornecem informações sobre o estado de saúde de um indivíduo. Eles são essenciais para o diagnóstico precoce de doenças, monitoramento de condições de saúde e avaliação de resposta a tratamentos. Dentro da Bioengenharia, os biomarcadores são frequentemente utilizados em conjunto com biossensores e bioinstrumentação para criar dispositivos capazes de detectar essas moléculas de maneira rápida e precisa. No Brasil, a pesquisa em biomarcadores é especialmente relevante para o diagnóstico e monitoramento de doenças prevalentes, como câncer, doenças cardiovasculares e doenças infecciosas (por exemplo, dengue e Zika). A descoberta e validação de novos biomarcadores, bem como o desenvolvimento de tecnologias para sua detecção, são áreas de grande interesse para a pesquisa e inovação em saúde pública.



- A Biofotônica é uma subárea interdisciplinar que combina princípios de biologia e óptica para estudar e manipular processos biológicos usando luz. Ela inclui tecnologias baseadas em luz, como lasers e espectroscopia, que são aplicadas para diagnóstico, tratamento e pesquisa biomédica. No Brasil, a Biofotônica é amplamente aplicada no desenvolvimento de tecnologias para diagnóstico por imagem, como fluorescência e tomografia óptica, além de terapias baseadas em luz, como a terapia fotodinâmica no tratamento de câncer e outras doenças. Possui um papel central em melhorar as técnicas de diagnóstico minimamente invasivas, como a detecção de tecidos malignos ou alterações celulares em estágios iniciais de doenças. Além disso, essa área oferece potenciais avanços no desenvolvimento de novos dispositivos médicos que utilizam luz para monitorar processos biológicos em tempo real, como sensores ópticos implantáveis.

Contexto na Área de Engenharias IV

As subáreas de Engenharia Biomédica e Bioengenharia no Brasil estão alinhadas com a grande área de Engenharias IV da CAPES, que também abrange a Engenharia Elétrica e suas interseções com outras ciências exatas e tecnológicas. O documento de área de 2019 da CAPES reflete a interdisciplinaridade crescente na Engenharia Biomédica, principalmente no desenvolvimento de tecnologias integradas para saúde, como equipamentos biomédicos, sensores e sistemas de monitoramento remoto de pacientes (CAPES, 2019; DAV; CAPES, 2023).

Além disso, a Engenharia Biomédica e a Bioengenharia se inserem em um contexto de pesquisa aplicada, com forte integração com a indústria de dispositivos médicos e biotecnologia. No Brasil, ambas as áreas são vistas como estratégicas, dada a necessidade de tecnologias acessíveis que possam atender as demandas do Sistema Único de Saúde (SUS), e de soluções tecnológicas para o setor privado (CAPES, 2019). No Brasil, a denominação Engenheiro Biomédico e suas atribuições foram definidas na Resolução nº 1.103 (julho de 2018), do Conselho Federal de Engenharia e Agronomia (CONFEA), na qual são discriminadas as atividades e competências profissionais do Engenheiro Biomédico e convalida o respectivo título na Tabela de Títulos Profissionais do Sistema CONFEA/CREA.



3 DESAFIOS DA BIOENGENHARIA EM SAÚDE

A bioengenharia em saúde enfrenta inúmeros desafios que, ao mesmo tempo, impulsionam o avanço científico e tecnológico no setor. Esta seção explora as vastas oportunidades e as complexas barreiras que a bioengenharia enfrenta ao tentar transformar a saúde. Cada uma dessas áreas destaca a necessidade de soluções inovadoras, que promovam o avanço não apenas das tecnologias existentes, mas também o entendimento das interações biológicas fundamentais para a saúde humana.

Dentre os principais desafios técnicos podemos citar *avanços em técnicas de imagem médica*. A busca por tecnologias de imagem mais precisas e detalhadas para diagnósticos minimamente invasivos é um desafio contínuo. Tecnologias avançadas de imagem revelam detalhes anatômicos e fisiológicos essenciais para tratamentos eficazes, mas exigem inovação constante e investimentos em infraestrutura e capacitação técnica. Em relação à *integração de novas tecnologias na reabilitação*, o desenvolvimento de dispositivos personalizados, como sensores e robótica, para auxiliar na recuperação de pacientes com malformações ou amputações apresenta desafios técnicos. A instrumentação usada nesses processos deve ser continuamente aprimorada para garantir o monitoramento eficiente de parâmetros fisiológicos e a adaptação às necessidades individuais dos pacientes. Outro tema relevante é o *monitoramento de condições crônicas*, como as doenças cardiorrespiratórias, pois a integração de dispositivos portáteis para monitoramento em tempo real e a personalização de tratamentos baseados em dados exigem soluções tecnológicas inovadoras. A bioengenharia tem um papel crucial ao proporcionar soluções tecnológicas inovadoras. O uso de bioimpressão 3D para regeneração de tecidos também enfrenta questões técnicas, como a viabilidade funcional dos tecidos criados e a regulamentação de sua aplicação clínica. No campo da *aplicação de tecnologias baseadas em luz e ondas mecânicas*, o uso de luz para tratamentos e diagnósticos minimamente invasivos, assim como a aplicação de ondas mecânicas, como o ultrassom terapêutico, requerem melhorias técnicas contínuas para aumentar sua eficácia e minimizar efeitos colaterais. Por exemplo, as *terapias baseadas em campos eletromagnéticos pulsados* (PEMF), terapia não invasiva para condições como a perda de massa muscular em idosos, exige avanços técnicos para garantir sua eficácia e aceitação clínica.

Existem também muitos desafios Regulatórios como a *regulamentação de tecnologias emergentes como a bioimpressão 3D* na regeneração de tecidos que enfrenta barreiras regulatórias complexas. A regulamentação dessas inovações envolve assegurar sua viabilidade funcional e segurança antes de sua aplicação clínica. Outra questão regulatória é a *segurança e eficácia de novas*



terapias. A adaptação de terapias inovadoras, como fotossensibilizadores ativados por luz para combater células tumorais, requer regulamentação cuidadosa para garantir que esses tratamentos sejam eficazes e seguros ao serem aplicados em pacientes. A aplicação de tecnologias baseadas em luz, seja para tratamentos minimamente invasivos ou para diagnóstico precoce de doenças, levanta questões sobre a otimização dos protocolos terapêuticos e o controle preciso das interações fisiológicas.

Não podemos esquecer dos chamados **desafios sociais** como aqueles associados ao envelhecimento e aumento crescente da população idosa. A bioengenharia enfrenta a necessidade de desenvolver terapias que melhorem a qualidade de vida, especialmente no tratamento de condições como a perda de massa muscular em idosos como a terapia baseada em campos eletromagnéticos pulsados (*Pulsed Eletromagnetic Field*, PEMF), que exige uma abordagem multidisciplinar e a adaptação das técnicas para atender a essa população crescente. Outro exemplo é o **impacto da personalização no tratamento de pacientes**: A criação de dispositivos e ferramentas de reabilitação que respeitem a individualidade dos pacientes, considerando suas necessidades específicas, impõe não somente desafios sociais, mas também desafios econômicos. A acessibilidade e a aceitação desses tratamentos no ambiente clínico precisam ser equilibradas com o custo e a eficiência tecnológica.

Além disso, a utilização de modelos biológicos simples tem transformado a pesquisa biomédica, abrindo portas para o estudo de processos celulares complexos e doenças humanas. Modelos como organismos vivos de pequena escala são uma ferramenta poderosa na compreensão da fisiologia e patologia humanas, mas a tradução desses achados para aplicações clínicas ainda é um obstáculo considerável. Tecnologias terapêuticas avançadas, como o uso de fotossensibilizadores ativados por luz para combater células tumorais, exemplificam os desafios de adaptar novas terapias ao uso clínico, equilibrando eficácia e segurança.

4 PERSPECTIVAS FUTURAS DA BIOENGENHARIA

A bioengenharia está posicionada para desempenhar um papel a cada dia mais relevante no futuro da medicina e da saúde global, à medida que as tecnologias avançam e se integram cada vez mais aos cuidados médicos. Uma das grandes perspectivas para o futuro é o desenvolvimento de diagnósticos altamente precisos e personalizados. Com o aprimoramento de técnicas de imagem em alta resolução e o avanço da inteligência artificial, será possível mapear com maior clareza a fisiologia humana e detectar anomalias em estágios iniciais, permitindo intervenções mais precoces e eficazes.



Esse nível de precisão na detecção e monitoramento promete revolucionar a prática médica, ao reduzir a necessidade de procedimentos invasivos e ao aumentar a capacidade de personalizar tratamentos para cada paciente.

No campo da reabilitação, as perspectivas futuras indicam que as inovações tecnológicas, como exoesqueletos robóticos, dispositivos vestíveis e interfaces cérebro-máquina, serão capazes de proporcionar uma recuperação mais rápida e eficiente. O foco será cada vez mais em dispositivos inteligentes que não apenas auxiliam na mobilidade, mas também monitoram em tempo real os progressos do paciente, adaptando automaticamente os programas de reabilitação às suas necessidades individuais. Essa personalização dinâmica irá transformar o tratamento de pacientes com lesões graves ou deficiências motoras, oferecendo-lhes maior independência e qualidade de vida. A viabilidade de fabricar próteses de mão personalizadas e acessíveis utilizando manufatura aditiva, serve como um exemplo prático de como a bioengenharia pode mudar a vida de pessoas com deficiência (Rorato *et al.*, 2023). Projetos como este abrem caminho para o desenvolvimento de próteses cada vez mais funcionais e acessíveis, especialmente em regiões com poucos recursos, mostrando que a personalização pode ser alcançada de forma sustentável.

A bioimpressão 3D e a engenharia de tecidos continuarão a se expandir, trazendo à realidade a possibilidade de regenerar tecidos e órgãos. No futuro, a impressão de órgãos funcionais poderá ser uma solução viável para a escassez de transplantes, oferecendo alternativas personalizadas e biocompatíveis para pacientes que necessitam de novos órgãos. Além disso, a engenharia de tecidos abre portas para terapias regenerativas que poderão curar lesões e doenças degenerativas de forma muito mais eficaz do que os tratamentos atuais. A combinação de biomateriais inteligentes com células-tronco e bioimpressão 3D oferece uma promessa concreta para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, que poderão curar lesões e doenças degenerativas de forma muito mais eficaz do que os tratamentos atuais.

Outra área de enorme potencial futuro é o avanço nas terapias baseadas em luz e no uso de campos eletromagnéticos. A biofotônica, por exemplo, permitirá terapias minimamente invasivas com precisão ainda maior, enquanto as terapias baseadas em campos eletromagnéticos, como o uso de PEMF, continuarão a ganhar relevância para tratar condições crônicas como a sarcopenia e outras doenças relacionadas ao envelhecimento. A bioengenharia também estará na vanguarda do desenvolvimento de dispositivos que combinam diagnóstico e tratamento, utilizando tecnologias avançadas para monitorar em tempo real a resposta dos pacientes (*biofeedback*) a terapias e ajustar os tratamentos automaticamente.



Além das inovações tecnológicas, a bioengenharia tem uma perspectiva brilhante na interseção com a biologia digital e a inteligência artificial. A criação de avatares digitais que simulam a fisiologia humana em diferentes níveis promete revolucionar a forma como entendemos e tratamos doenças. No futuro, esses avatares poderão ser utilizados para prever o impacto de tratamentos, ensaiar cirurgias virtuais e até mesmo personalizar intervenções médicas para maximizar a eficácia e minimizar riscos. Com o avanço das simulações computacionais, será possível testar hipóteses e ajustar tratamentos antes de sua aplicação no mundo real.

Olhando adiante, o grande desafio será harmonizar o desenvolvimento dessas tecnologias com regulamentações éticas e de segurança que garantam a adoção responsável e equitativa dessas inovações. O futuro da bioengenharia será moldado pela necessidade de formar equipes interdisciplinares que integrem engenheiros, médicos, cientistas da computação e outros especialistas, para garantir que as novas tecnologias sejam eficientes e acessíveis. Além disso, a formação de profissionais capacitados para lidar com a convergência entre engenharia e medicina será essencial para transformar essas perspectivas em realidade.

5 CONCLUSÃO

A bioengenharia está em uma posição única para redefinir o futuro da saúde, oferecendo soluções inovadoras e transformadoras que podem melhorar significativamente a qualidade de vida e expandir os horizontes da medicina. Ao longo deste livro, exploramos como tecnologias emergentes, como a bioimpressão 3D, dispositivos de reabilitação avançados e terapias baseadas em luz e campos eletromagnéticos, estão proporcionando novos caminhos para o diagnóstico, tratamento e recuperação de pacientes. A integração dessas inovações com abordagens clínicas tem o potencial de reduzir o quão invasivo são os procedimentos, aumentar a personalização dos tratamentos e acelerar a recuperação de várias condições, desde doenças crônicas até lesões agudas.

Contudo, com grandes avanços vêm grandes desafios. A adaptação de sistemas de saúde para incorporar essas novas tecnologias exige investimentos substanciais, mudanças regulatórias e, principalmente, a formação de profissionais qualificados que possam navegar na interface entre a engenharia e a medicina. O sucesso da bioengenharia no futuro dependerá da capacidade de harmonizar o desenvolvimento tecnológico com o rigor ético e a acessibilidade, garantindo que as inovações beneficiem um amplo espectro da população global, e não apenas uma parcela restrita.

Ao olharmos para o horizonte, fica claro que o progresso da bioengenharia não será linear. O caminho será repleto de obstáculos técnicos, econômicos e sociais que precisarão ser superados com



a colaboração entre pesquisadores, clínicos, engenheiros e formuladores de políticas públicas. No entanto, a capacidade da bioengenharia de enfrentar problemas complexos, como a regeneração de tecidos, a melhoria de dispositivos implantáveis e o avanço em terapias personalizadas, oferece um vislumbre promissor do que está por vir.

Assim, este livro não apenas destacou o estado atual da bioengenharia, mas também lançou as bases para as futuras discussões e inovações no campo. A jornada está apenas começando, e as próximas décadas serão fundamentais para concretizar o potencial completo dessas tecnologias em transformar a saúde global. O futuro da bioengenharia está intrinsecamente ligado à criação de soluções sustentáveis e inclusivas que, no final, colocarão o bem-estar humano no centro da inovação tecnológica.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à Universidade Brasil pela oportunidade de publicar este capítulo e aos coautores, cuja colaboração foi essencial para este trabalho. Um agradecimento especial ao Prof. Jonas de Carvalho, meu supervisor de pós-doutorado, por seu apoio contínuo e preciosas discussões ao longo da minha trajetória, e à Profa. Maria Elizete Kunkel coordenadora do Laboratório de Órteses e Próteses 3D da Unifesp, por seu incentivo e contribuições inestimáveis ao longo desta jornada colaborativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADIKARI, Kasuni E.; SHRESTHA, Sangam; RATNAYAKE, Dhanika T.; BUDHATHOKI, Aakanchya; MOHANASUNDARAM, S.; DAILEY, Matthew N. Evaluation of artificial intelligence models for flood and drought forecasting in arid and tropical regions.

Environmental Modelling and Software, vol. 144, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2021.105136>.

ARTIOLI, Barbara Olivetti; KUNKEL, Maria Elizete; MESTANZA, Segundo Nilo. Feasibility study of a methodology using additive manufacture to produce silicone ear prostheses. 68., 2019.

IFMBE Proceedings [...]. [S. l.: s. n.], 2019. vol. 68, . https://doi.org/10.1007/978-981-10-9023-3_38.



CAPES. Documento de Área - Área 14: Engenharias IV. , p. 22, 2019. Available at:
http://capes.gov.br/images/Documento_de_área_2019/ENGENHARIAS_IV.pdf.

DAV, Diretoria De Avaliação; CAPES. **Documento Orientador de APCN Área 14 : Engenharias IV Coordenador de Área : Hypolito José Kalinowski Coordenadora Adjunta de Programas Acadêmicos : Lucia Valéria Ramos de Arruda Coordenador dos Programas Profissionais : Charles Casimiro Cavalcante.** [S. l.: s. n.], 2023.

EL-SHERBINY, Ibrahim M.; YACOUB, Magdi H. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. **Global Cardiology Science and Practice**, vol. 2013, no. 3, p. 38, Sep. 2013. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2013.38>.

GAUR, Manas; GUNARATNA, Kalpa; BHATT, Shreyansh; SHETH, Amit. Knowledge-Infused Learning: A Sweet Spot in Neuro-Symbolic AI. **IEEE Internet Computing**, vol. 26, no. 4, 2022. <https://doi.org/10.1109/MIC.2022.3179759>.

KHAN, Muhammad Salar; OLDS, James L. When neuro-robots go wrong: A review. **Frontiers in Neurorobotics**, vol. 17, 2023. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2023.1112839>.

LEME, Juliane Cristina; SPINOSA, Rodrigo Martins de Oliveira; LEAL, Sandy Oliveira; HIRSCH, Anna Beatriz Barreto; LODOVICO, Angélica; STRAMANDINOLI-ZANICOTTI, Roberta Targa; KUNKEL, Maria Elizete; MOURA, Felipe Arruda. Development of low-cost and personalized external silicone breast prosthesis produced by additive manufacturing for women who have undergone mastectomy: A pilot study. **Clinical Biomechanics**, vol. 110, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2023.106123>.

NATARAJAN, Duraipandy; YE, Zhitong; WANG, Liping; GE, Linhu; PATHAK, Janak Lal. Rare earth smart nanomaterials for bone tissue engineering and implantology: Advances, challenges, and prospects. **Bioengineering and Translational Medicine**, vol. 7, no. 1, 2022. <https://doi.org/10.1002/btm2.10262>.

PEI, Baoqing; WANG, Wei; DUNNE, Nicholas; LI, Xiaoming. Applications of Carbon Nanotubes in Bone Tissue Regeneration and Engineering: Superiority, Concerns, Current Advancements, and Prospects. **Nanomaterials**, vol. 9, no. 10, p. 1501, Oct. 2019. <https://doi.org/10.3390/nano9101501>.



RORATO, E. K. ; SILVA, P. P. N. ; **KUNKEL, M.E.** . Kwawu passiva estético-funcional: Remix de uma próteses open-source de membro superior transradial manufaturada por impressão 3D. *Human Factors in Design*, v. 12, p. 149-155, 2023.

SILVA, A M H; BOYD, S K; MANSKE, S L; ALVES, J M; DE CARVALHO, J. Assessment of the elastic properties of human vertebral trabecular bone using computational mechanical tests and x-ray microtomography—a subvolume analysis. **Biomedical Physics & Engineering Express**, vol. 5, no. 4, p. 045031, 11 Jul. 2019. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ab2c70>.

STOCCO, Thiago; ZHANG, Tianyi; DIMITROV, Edgar; GHOSH, Anupama; DA SILVA, Alessandro; MELO, Wanessa; TSUMURA, Willian; SILVA, André; SOUSA, Gustavo; VIANA, Bartolomeu; TERRONES, Mauricio; OLIVEIRA LOBO, Anderson. Carbon Nanomaterial-Based Hydrogels as Scaffolds in Tissue Engineering: A Comprehensive Review. **International Journal of Nanomedicine**, vol. Volume 18, p. 6153–6183, Oct. 2023. <https://doi.org/10.2147/IJN.S436867>.

SUBRAMANIAM, Shankar; AKAY, Metin; ANASTASIO, Mark A.; BAILEY, Vasudev; BOAS, David; BONATO, Paolo; CHILKOTI, Ashutosh; COCHRAN, Jennifer R.; COLVIN, Vicki; DESAI, Tejal A.; DUNCAN, James S.; EPSTEIN, Frederick H.; FRALEY, Stephanie; GIACHELLI, Cecilia; GRANDE-ALLEN, K. Jane; GREEN, Jordan; GUO, X. Edward; HILTON, Isaac B.; HUMPHREY, Jay D.; ... MILLER, Michael I. Grand Challenges at the Interface of Engineering and Medicine. **IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology**, vol. 5, 2024. <https://doi.org/10.1109/OJEMB.2024.3351717>.

WANG, Zhengwei; SHE, Qi; SMEATON, Alan F.; WARD, Tomás E.; HEALY, Graham. Synthetic-Neuroscore: Using a neuro-AI interface for evaluating generative adversarial networks. **Neurocomputing**, vol. 405, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2020.04.069>.



BIOENGENHARIA

Programa de Pós-graduação | Universidade Brasil

A **Bioengenharia** ocupa uma posição única para redefinir o futuro da saúde, oferecendo soluções inovadoras e transformadoras que podem melhorar significativamente a qualidade de vida e ampliar os horizontes da medicina. Neste livro, são exploradas tecnologias emergentes como a microtomografia de alta resolução periférica (HRpQCT), bioimpressão 3D, dispositivos avançados de reabilitação e terapias baseadas em luz e campos eletromagnéticos, que estão abrindo novos caminhos para diagnóstico, tratamento e recuperação de pacientes. A integração dessas inovações com práticas clínicas tem o potencial de reduzir o tempo e a invasividade dos procedimentos, aumentar a personalização dos tratamentos e acelerar a recuperação de diversas condições, desde doenças crônicas até lesões agudas.

Alessandro Márcio Hakme da Silva

Alessandra Baptista

Ricardo Scarparo Navarro

Editores



1ª Edição