

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS

Guilherme Mardini Santos

CITOLOGIA DIGITAL

FLORIANÓPOLIS

2024

Guilherme Mardini Santos

CITOLOGIA DIGITAL

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Sherley Casimiro Onofre.

FLORIANÓPOLIS

2024

Guilherme Mardini Santos

Citologia Digital

Este trabalho de Conclusão de Curso foi julgado e adequado para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia do Centro de Ciências de Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 10 de dezembro de 2024.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre

Banca: Prof. Dr. Eduardo Monguilhott Dalmarco

Banca: Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos

Suplente: Prof. Dr. Celso Spada

RESUMO

O uso das Citologia Digital cresce rapidamente atualmente e, com o avanço da tecnologia, elas estão inseridas cada vez mais nas rotinas laboratoriais. Com esse contexto viemos neste trabalho dissertar sobre seus benefícios para o crescimento de uma melhora diagnóstico com o compartilhamento de imagem e laudo multiprofissional. Os laudos mais assertivos levam a um desenvolvimento mais eficiente dos tratamentos médicos. Porém a implementação desta tecnologia tem algumas dificuldades, sendo eles seu custo e aprendizado da tecnologia pelos profissionais. Juntos com o avanço da tecnologia dos equipamentos, temos os avanços tecnológicos da Inteligência Artificial (IA) que ajudam em um diagnóstico mais rápido e efetivo. Mas para o aprendizado desta tecnologia precisamos de muitas lâminas dedicadas ao aprendizado destes padrões. Este trabalho tem como objetivo expor o que vem a ser a Citologia Digital e todos os seus avanços tecnológicos para evolução dos diagnósticos citológicos. Para tanto foram levantados, a evolução da microscopia ótica para microscopia digital, abordagem dos equipamentos que possuímos disponível no mercado, as características específicas de cada equipamento, integração das imagens com software de gerenciamento laboratoriais, dificuldade da implementação da Citologia Digital, implementação da Inteligência Artificial, revisão de casos por multiprofissionais e diagnósticos por teleconferência. As perspectivas para o futuro da Citologia Digital são animadoras. O avanço contínuo da tecnologia da tecnologia poderá permitir a visualização ainda mais detalhada, com tempo de digitalização de imagens mais rápidos e visualização em tempo real de qualquer lugar do mundo.

Palavras-chave: Citologia Digital. Inteligência Artificial. Microscopia Digital. Scanner de lâminas.

DIGITAL CYTOLOGY.

The use of Digital Cytology is growing rapidly at the moment and, with the advancement of technology, it is increasingly being included in laboratory routines. In this context, we came to discuss in this paper its benefits for the growth of improved diagnosis with the sharing of images and multidisciplinary reports. More assertive reports lead to a more efficient development of medical treatments. However, the implementation of this technology has some difficulties, such as its cost and learning of the technology by professionals. Together with the advancement of equipment technology, we have the technological advances of Artificial Intelligence (AI) that help in a faster and more effective diagnosis. However, to learn this technology we need many slides dedicated to learning these standards. This paper aims to expose what Digital Cytology is and all its technological advances for the evolution of cytological diagnoses. To this end, the following topics were discussed: the evolution from optical microscopy to digital microscopy, the approach to the equipment available on the market, the specific characteristics of each piece of equipment, the integration of images with laboratory management software, the difficulty of implementing Digital Cytology, the implementation of Artificial Intelligence, case reviews by multidisciplinary teams, and diagnoses via teleconference. The prospects for the future of Digital Cytology are encouraging. The continued advancement of technology may allow for even more detailed visualization, with faster image scanning times and real-time viewing from anywhere in the world.

Keywords: Digital Cytology. Artificial Intelligence. Digital Microscopy. Slide scanner.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	07
2. METODOLOGIA.....	11
3. JUSTIFICATIVA.....	12
4. OBJETIVOS.....	13
4.1 Objetivo Geral.....	13
4.2 Objetivos Específicos.....	13
5. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
6. CONCLUSÃO.....	26
7. REFERÊNCIAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

No muito vasto panorama da Biologia, a Citologia emerge como uma disciplina fundamental, esta que investiga as unidades estruturais e funcionais dos seres vivos, quais sejam: as células. Desde a descoberta pioneira do cientista inglês Robert Hooke no ano de 1667, que visualizou uma célula de cortiça sob um microscópio, até alcançar os avanços contemporâneos da Citologia Digital, testemunhou-se uma jornada de exploração e entendimento cada vez mais profundo das complexidades celulares, hoje catalogadas em bancos de dados digitais a conter milhões de informações comparáveis (WILBUR, 2021).

As células, com sua capacidade singular de reprodução e divisão, representam não apenas os blocos de construção dos organismos vivos, mas igualmente as unidades primordiais da vida. A Teoria Celular, aqui exposta, faz por estabelecer os princípios fundamentais que governam a Biologia, enfatizando que todas as funções e características dos organismos são derivadas das propriedades de suas células constituintes. Dessa forma, a célula não é somente a menor unidade morfológica, mas também a unidade funcional basilar dos seres vivos (SAINI et al., 2023).

A evolução das células ao longo dos bilhões de anos de história da Terra reflete uma narrativa de diversificação e especialização, mas, outrossim, uma intrincada rede de interações e adaptações. Desde os primórdios das células procariontes até a complexidade das células eucariontes, a história evolutiva das células é marcada por eventos de endossimbiose que deram origem a organelas cruciais, como são as mitocôndrias e cloroplastos, para citar, somente, exemplos patentes do que vem a estudar a ciência da Citologia (MARTIN; GARG; ZIMORSKI, 2015).

O estudo das células faz uso de uma variedade de técnicas, como cultura celular, microscopia de diferentes tipos e fracionamento celular, possibilitando descobertas e avanços contínuos na compreensão do funcionamento das células e, por extensão, dos organismos maiores. Compreender os componentes e o funcionamento das células é crucial não apenas para as ciências biológicas em geral, mas também para a pesquisa biomédica, realçando-se que a pesquisa em Biologia celular está interligada com múltiplos outros campos, como se dá com a Genética, Genética molecular, Bioquímica, Biologia molecular, Microbiologia médica, Imunologia e Citoquímica (GALITI DF, ASAI DJ, 2023).

No que diz respeito às técnicas utilizadas, a pesquisa moderna em biologia celular emprega uma variedade de métodos para cultivar e manipular células fora de um organismo vivo, permitindo a continuidade das investigações em anatomia, fisiologia humana e desenvolvimento de medicamentos. Essas técnicas evoluíram ao longo do tempo, impulsionadas pelo avanço da tecnologia e da microscopia, proporcionando uma compreensão cada vez mais detalhada da estrutura e função celular. Algumas das técnicas comuns ao longo da história registrados incluem cultura celular, microscopia de fluorescência, microscopia de contraste de fase, microscopia confocal, microscopia de transmissão eletrônica, citometria e fracionamento celular. Essas abordagens permitem aos cientistas visualizar, analisar e manipular as células de maneira que antes não eram possíveis, abrindo caminho para uma compreensão mais profunda dos processos celulares e de suas implicações em saúde e doença (SAINI et al., 2023).

Quanto à classificação e composição celular, existem dois tipos fundamentais de células: as procarióticas e as eucarióticas. As células procarióticas, presentes nos domínios Archaea e Bactéria, são caracterizadas pela ausência de núcleo celular e de organelas membranosas. Por outro lado, as células eucarióticas, que podem ser unicelulares ou multicelulares e incluem células de animais, plantas, fungos e protozoários, possuem um núcleo celular contendo o material genético organizado em cromossomos, além de diversas organelas membranosas, como retículo endoplasmático, mitocôndrias, aparelho de Golgi, lisossomos e ribossomos. Esses componentes desempenham papéis essenciais em processos como a síntese de proteínas, a produção de energia, a secreção celular e a degradação de moléculas, entre outros (PANTANOWITZ, 2020).

Pelo exposto até aqui, pode-se depreender que a Citologia é uma área de pesquisa dinâmica e interdisciplinar, cujo objetivo principal é entender os fundamentos da vida a nível celular. O conhecimento gerado nessa área tem aplicações importantes em diversos campos, incluindo medicina, biotecnologia, agricultura e conservação ambiental. O advento da Citologia Digital, seguindo a evolução tecnológica pelo mundo, representa um marco significativo na investigação celular contemporânea. Utilizando tecnologias avançadas de obtenção de imagem e análise de dados, a Citologia Digital transcende os limites da observação microscópica convencional, permitindo uma análise detalhada e quantitativa das estruturas celulares com uma precisão sem precedentes. Esta abordagem inovadora não apenas amplia o conhecimento sobre a morfologia celular, mas igualmente passou a revolucionar áreas como diagnósticos médicos (SHYAMALI et al., 2021).

De fato, a Citologia Digital representa um avanço significativo na forma como as amostras biológicas são analisadas e diagnosticadas. Este campo emergente combina técnicas de microscopia avançada com tecnologia digital para permitir uma visualização detalhada e uma análise precisa das células em amostras biológicas. Sua base reside na evolução da microscopia óptica ao longo dos séculos. Desde os primeiros microscópios desenvolvidos por visionários como Hans Lippershey e Galileo Galilei, até os microscópios modernos fabricados por empresas como Nikon Instruments, Carl Zeiss e Leica Microsystems, houve uma progressão notável na capacidade de visualizar estruturas microscópicas com maior detalhe e clareza (PANTANOWITZ, 2020).

No século XX, o advento da Citologia Digital foi impulsionado pela convergência entre a microscopia avançada e a tecnologia digital. Microscópios modernos são equipados com câmeras digitais de alta resolução e sistemas de processamento de imagem que permitem capturar imagens de alta qualidade das amostras biológicas. Essas imagens podem então ser armazenadas digitalmente, compartilhadas remotamente e analisadas por meio de software especializado (WILBUR, 2021).

Um dos principais benefícios da Citologia Digital é sua capacidade de oferecer uma análise mais precisa e eficiente das células. Os sistemas de microscopia digital, incluindo a notável técnica de escaneamento de lâminas, permitem aos profissionais de saúde examinar amostras biológicas em detalhes minuciosos, identificar anomalias e diagnosticar doenças com maior rapidez e precisão. Destaca-se, nesse cenário, interessando ao futuro texto, o avanço dos equipamentos utilizados para essa ciência, aferindo suas vantagens e aplicabilidades no dia a dia do profissional dessa área (CAPITANIO, 2022).

A Citologia Clínica, por sua vez, merece destaque desde já, é uma especialidade dentro do campo da Patologia que se concentra no estudo das células com a finalidade de se diagnosticar doenças. Esta prática envolve a coleta, a preparação, a análise e a interpretação de amostras celulares para identificar alterações que possam indicar condições patológicas, como infecções, inflamações, pré-câncer e câncer (ECCHER; GIROLAMI, 2020).

O processo de Citologia Clínica pode incluir a obtenção de amostras de várias partes do corpo através de diferentes métodos, como esfregaços, aspirações por agulha fina e lavados. Uma das aplicações mais conhecidas da citologia clínica é o exame de Papanicolau, usado para detectar alterações pré-cancerosas e cancerosas no colo do útero. Os profissionais que trabalham na Citologia Clínica, conhecidos como citologistas (com nível superior) e

citotécnicos (sem nível superior), utilizam microscópios para examinar as células em busca de sinais de anormalidades, buscando-se por alterações no tamanho, forma e organização das células, além de outras características que possam indicar a presença de uma doença (MITCHELL; DAVIS; LEE, 2022).

A Citologia Clínica é uma ferramenta crucial para a detecção precoce de várias condições médicas, permitindo intervenções rápidas e eficazes. Isso contribui significativamente para o manejo e o prognóstico de doenças, especialmente no contexto de programas de rastreamento e prevenção de câncer (ECCHER; GIROLAMI, 2020).

Neste contexto é que o presente projeto de pesquisa se apresenta, explorando conceitos centrais da Citologia e da Citologia Digital, delineando seus princípios fundamentais, metodologias e aplicações potenciais, concentrando-se na evolução dos equipamentos óticos e digitais incidentes. Ao fazer isso, espera-se contribuir para uma compreensão mais abrangente, aprofundada e notadamente atual acerca dos recentes avanços deste campo do saber e prática científica.

2. METODOLOGIA

Vale reportar, como em todo processo de pesquisa e análise científica, algo entorno dos princípios e os métodos que a doutrina expõe acerca da disciplina Metodologia, explicando, em seguida, quais os tipos e os caminhos neste sentido propriamente a serem utilizados. Aponta-se tratar-se, aqui, de sistema de pesquisa bibliográfica, apoiando-se não em entrevistas, estudos de caso ou pesquisas de campo, mas em material já publicado acerca do que se quer melhor conhecer. O procedimento, portanto, aqui utilizado no trabalho de conclusão de curso diz respeito à pesquisa de tipo revisão narrativa.

Muitos são os instrumentos empregados para a coleta dos dados a informar as teses de mestrado, doutorados e trabalhos acadêmicos de maneira geral. Neste sentido, podem ser usados questionários, entrevistas, registros fotográficos, registros institucionais, livros e publicações diversas. No presente estudo, foram tomadas notas do que for no material bibliográfico extraído. Os instrumentos variam conforme a intenção de quem pesquisa: este deve avaliar as vantagens e desvantagens de cada instrumento.

Opta-se, neste estudo que trata da Citologia Digital, perpassando por toda a apresentação do que vem a ser a Citologia em si, incluindo seu enfoque central, qual seja, a evolução dos equipamentos óticos e digitais a propor as uma reflexão sobre o presente e futuro da Citologia Digital, expondo suas dificuldades e seus benefícios.

3. JUSTIFICATIVA

Justifica-se o estudo pelo seu inerente apelo científico, social e acadêmico, vez ser área a abrigar grande campo de conhecimento e aplicabilidade em múltiplos segmentos. Assinala-se que a evolução da tecnologia tem impactado significativamente diversas áreas da saúde, e a patologia não é exceção. A utilização de soluções digitais na Citologia, como a Citologia Digital ou microscopia virtual, oferece uma oportunidade única para aprimorar a precisão diagnóstica e minimizar erros que podem ter consequências severas para os pacientes (CAPITANIO, 2022).

No campo da citologia, as imagens digitalizadas são atualmente utilizadas em Telecitologia, fazendo a triagem automatizada de lâminas de teste de Papanicolau, servindo para treinamento e educação de novos profissionais, além de serem utilizadas para criação de técnicas inovadoras. Existe um potencial significativo para o uso de imagens digitais em testes de proficiência ginecológica. (PANTANOWITZ; HORNISH; GOULART, 2009).

Além disso, o uso de *software* avançado de análise de imagem pode auxiliar os citologistas na identificação de padrões e anomalias que poderiam passar despercebidos no exame manual. Ferramentas de inteligência artificial e aprendizado de máquina podem ser treinadas para detectar características específicas, oferecendo um suporte adicional para o diagnóstico humano.

Outro benefício significativo da Citologia Digital é a melhoria na gestão de casos e no fluxo de trabalho. A digitalização das amostras permite um gerenciamento mais eficiente dos dados, facilitando o acesso a históricos de pacientes e resultados de exames anteriores. Isso não só acelera o processo diagnóstico, mas também assegura que os citologistas tenham todas as informações necessárias para uma avaliação precisa e abrangente (CAPITANIO, 2022).

Portanto, a implementação da Citologia Digital (e seu presente estudo) é uma evolução necessária e justificada pela necessidade de aumentar a precisão diagnóstica, minimizar erros e, conseqüentemente, melhorar os desfechos clínicos para os pacientes. Este avanço tecnológico não apenas beneficia os profissionais de saúde, fornecendo-lhes ferramentas mais eficazes e eficientes, mas também representa um salto qualitativo no atendimento ao paciente, alinhando-se com os princípios de segurança e qualidade na assistência médica.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Expor o que vem a ser a Citologia Digital e todos seus avanços tecnológicos para evolução dos diagnósticos citológicos.

4.2 Objetivos Específicos

- Mostrar a evolução da microscopia ótica para microscopia digital;
- Comparar dos equipamentos que possuímos disponível no mercado;
- Apresentar as características específicas de cada equipamento;
- Descrever sobre a inteligência Artificial na Citologia Digital;
- Expor as dificuldades da implementação da Citologia Digital;
- Descrever a integração das imagens com os softwares de gerenciamento laboratoriais;
- Revisão de casos por multiprofissional e diagnóstico por teleconferência.

5. REVISÃO DE LITERATURA

A Citologia, é o ramo da biologia que estuda as células, suas estruturas e suas funções. Este campo essencial da ciência ganhou relevância desde a descoberta das células em 1665 pelo cientista Robert Hooke, que visualizou uma célula de cortiça usando um microscópio rudimentar e cunhou o termo célula. Hooke observou que as células eram as unidades básicas dos organismos, conceito que foi expandido posteriormente para formar a base da Teoria Celular. Esta teoria sustenta três princípios principais: (a) todos os seres vivos são compostos por células, (b) a célula é a unidade funcional e estrutural da vida e (c) todas as células se originam de células pré-existentes (SMITH; JOHNSON; WILLIAMS, 2023).

A estrutura celular varia conforme o tipo de célula e suas funções. As células se dividem basicamente em dois tipos: procarióticas e eucarióticas. As células procarióticas são mais primitivas e simples, sem núcleo delimitado por membrana e encontradas principalmente em bactérias e arqueas. Em contraste, as células eucarióticas possuem um núcleo bem definido e organelas membranosas, sendo encontradas em plantas, animais, fungos e protozoários. Essa compartimentalização em organelas, como mitocôndrias, cloroplastos (em células vegetais), retículo endoplasmático e complexo de Golgi, permite a execução de funções celulares específicas de forma eficiente (MILLER; WILSON; CLARK, 2024).

Além disso, componentes como a membrana plasmática desempenham papel crucial na proteção celular, enquanto o citosol abriga processos metabólicos vitais. Essas estruturas e seus funcionamentos são centrais para a compreensão dos processos de crescimento, reprodução e resposta ao ambiente (GARCIA; ADAMS, 2021).

Cada célula realiza atividades essenciais à vida, desde o metabolismo até a replicação genética. As funções celulares podem ser resumidas em alguns processos centrais, como a respiração celular, onde moléculas de energia (ATP) são produzidas nas mitocôndrias, e a síntese de proteínas, um processo coordenado pelo núcleo e pelo ribossomo para gerar proteínas que desempenham papéis fundamentais na estrutura e função celular (SMITH; JOHNSON; WILLIAMS, 2023).

Outro processo crítico é o ciclo celular, que regula a divisão celular e permite a regeneração tecidual e o crescimento dos organismos. Em organismos multicelulares, as células passam por divisões altamente controladas para substituir células danificadas e manter a homeostase dos tecidos. A Citologia é um dos alicerces do estudo biológico moderno. Ela

permite desvendar os mistérios da vida ao nível mais fundamental, permitindo compreender como processos celulares se refletem em fenômenos biológicos mais complexos. Por exemplo, avanços em Citologia ajudaram a elucidar as bases moleculares de doenças, levando ao desenvolvimento de tratamentos direcionados. Além disso, a Citologia fornece a base para o estudo de processos fisiológicos em organismos, desde a genética e biologia molecular até a imunologia e a oncologia (BROWN, DAVIS, MARTIN, 2022).

O impacto da Citologia vai além da biologia pura, permeando áreas como a medicina e a biotecnologia. Em Medicina, a Citologia é fundamental no diagnóstico de doenças através da análise de células (Citologia Clínica). Na biotecnologia, o conhecimento celular permite manipular células para obter produtos industriais, como proteínas recombinantes, além de facilitar a engenharia de tecidos e o desenvolvimento de terapias celulares (MILLER; WILSON; CLARK, 2024).

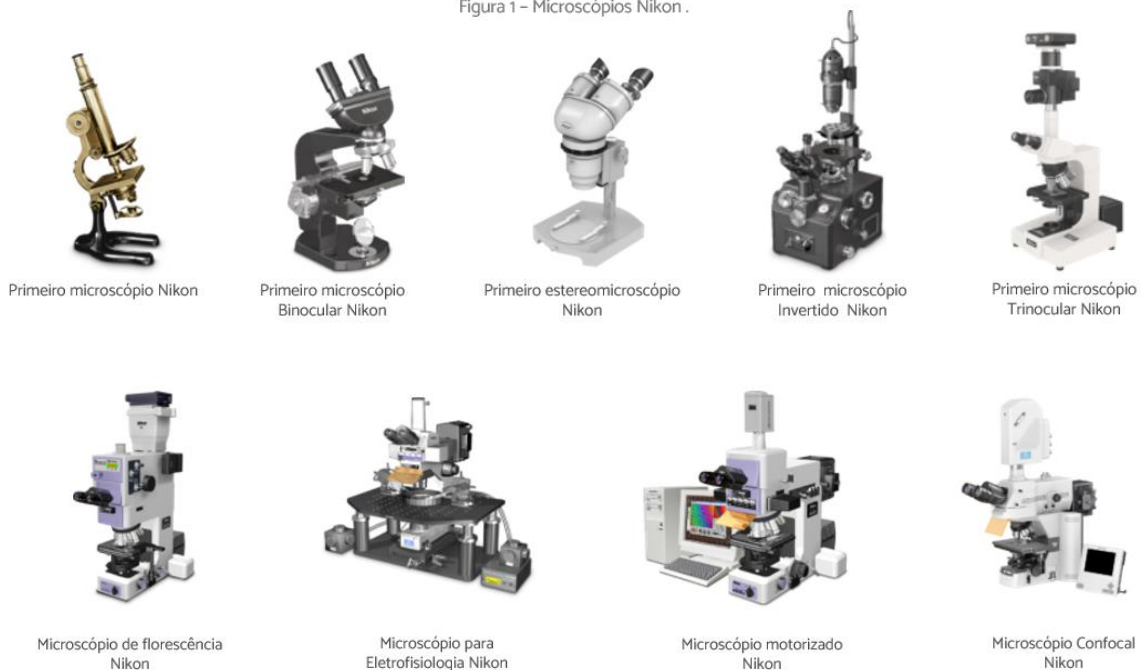
Com a evolução de técnicas como a microscopia de alta resolução e a sequenciamento de nova geração (NGS), a Citologia continua a avançar e promete desvendar ainda mais sobre a vida celular. Estas tecnologias permitem, por exemplo, observar células em tempo real e estudar as interações entre diferentes tipos celulares de forma mais detalhada, oferecendo insights sobre o desenvolvimento e a progressão de doenças, bem como sobre as respostas a tratamentos. A Citologia de fato está constantemente integrando novas tecnologias para expandir suas fronteiras, que tratarão da Citologia Digital e das ferramentas modernas que revolucionam este campo (CAPITANIO, 2022).

A evolução das técnicas microscópicas foi crucial para a compreensão do mundo celular e é uma das maiores conquistas da ciência biológica. O microscópio, invenção de grandes pensadores como Antonie van Leeuwenhoek e Robert Hooke, tem sido a principal ferramenta para a observação das células e suas estruturas. No século XVII, os microscópios eram relativamente simples e permitiam a visualização de células em seus estágios mais rudimentares. No entanto, foi apenas com o aperfeiçoamento das lentes e com o desenvolvimento das primeiras técnicas de fixação e coloração que as observações microscópicas começaram a revelar detalhes mais intrincados das células (MONTALTO; MCKAY; FILKINS, 2021).

No final do século XIX e início do século XX, o avanço das microscopias de luz e o uso de técnicas de coloração mais sofisticadas ampliaram a visão da estrutura celular. A invenção da microscopia de fluorescência nos anos 1940 permitiu uma visualização ainda

mais detalhada de organelas e de processos dinâmicos dentro das células. Em paralelo, a microscopia eletrônica, que surgiu na década de 1930, revolucionou a biologia celular. Diferente da microscopia de luz, que usa luz visível para iluminar as amostras, a microscopia eletrônica usa feixes de elétrons para visualizar estruturas muito menores que a luz visível pode captar, como o ribossomo e as membranas celulares. Tudo isso se deu a grande evolução da microscopia, como demonstrado nas seguintes imagens. (MONTALTO, MCKAY, FILKINS, 2021).

Figura 1 – Microscópios Nikon .



Fonte: microscopyu.com (2024)

A microscopia de transmissão eletrônica (TEM) e a microscopia eletrônica de varredura (SEM) são ferramentas poderosas que permitiram à ciência entender com detalhes minuciosos a ultraestrutura das células e suas organelas. O TEM oferece imagens em alta resolução de seções muito finas de células, enquanto o SEM gera imagens tridimensionais da superfície das amostras, permitindo o estudo de estruturas celulares mais complexas e tridimensionais (PANTANOWITZ, 2020).

Além da microscopia, o cultivo celular e o fracionamento celular são técnicas que proporcionaram avanços significativos na biologia celular. O cultivo celular, que envolve o crescimento de células em condições controladas fora de um organismo vivo, foi desenvolvido ao longo do século XX e permitiu aos cientistas estudar o comportamento das

células, suas respostas a diferentes substâncias e suas interações em um ambiente controlado (ECCHER; GIROLAMI, 2020).

As células cultivadas são frequentemente usadas em estudos sobre o ciclo celular, os mecanismos de resposta a fármacos e às doenças, especialmente as doenças cancerígenas. O cultivo de células também foi essencial para o desenvolvimento de vacinas, terapias gênicas e em estudos de biotecnologia. A utilização de culturas celulares imortalizadas, como a linha celular HeLa, tem permitido avanços significativos em pesquisas biomédicas, particularmente em estudos sobre o câncer e doenças virais (MITCHELL; DAVIS; LEE, 2022).

O fracionamento celular é outra técnica fundamental para o estudo das células. Consiste na separação das diferentes partes de uma célula através de métodos como centrifugação e homogeneização. Isso permite que os cientistas isolem e estudem organelas individuais, como mitocôndrias, lisossomos, núcleo e retículo endoplasmático, revelando detalhes sobre a função de cada uma dessas estruturas dentro do contexto celular (MOORE; WALKER; GREEN, 2021).

A microscopia confocal, registra-se, é uma das tecnologias mais revolucionárias dos últimos anos, oferecendo imagens com alta resolução e a capacidade de realizar cortes ópticos em diferentes profundidades da amostra. Isso permitiu uma visualização tridimensional das células, que antes era impossível com as microscopias tradicionais. Utilizando lasers e detectores para coletar a luz fluorescente emitida por moléculas marcadas com corantes fluorescentes, a microscopia confocal tem sido amplamente utilizada para o estudo de células vivas, em tempo real, e tem sido uma ferramenta essencial em estudos de biologia celular dinâmica, como a observação de processos como a mitose ou a movimentação de vesículas celulares (MITCHELL; DAVIS; LEE, 2022).

Com a popularização da microscopia confocal, a transição para a Citologia Digital tornou-se natural. A captura de imagens digitais, associada a sistemas computadorizados para análise de dados, começou a transformar a maneira como as células são estudadas. Os sistemas modernos de microscopia confocal digital possuem câmeras de alta definição e softwares que permitem o processamento e a análise quantitativa de imagens, possibilitando medições precisas de estruturas celulares, como diâmetro celular, quantidade de organelas e distribuição de proteínas (MOORE; WALKER; GREEN, 2021).

Além disso, a digitalização das imagens microscópicas facilitou o compartilhamento de dados entre diferentes pesquisadores, permitindo a colaboração internacional em estudos

celulares e o armazenamento de grandes quantidades de informações em bancos de dados acessíveis, o que acelerou o avanço da pesquisa biomédica (MITCHELL; DAVIS; LEE, 2022).

A utilização de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina nas técnicas de análise de imagem microscópica também é uma das maiores inovações na biologia celular. A IA é utilizada para automatizar a análise de imagens microscópicas, permitindo a detecção de padrões e características celulares que poderiam passar despercebidas por observadores humanos. Sistemas de IA podem ser treinados para reconhecer células cancerígenas, por exemplo, ou para distinguir entre diferentes tipos de tecido, facilitando o diagnóstico precoce de doenças (MOORE; WALKER; GREEN, 2021).

Além disso, a IA pode otimizar o processo de segmentação de células, identificando e separando células individuais em imagens complexas de tecidos, o que é fundamental para o estudo de divisão celular e interações entre células. Isso tem impactos significativos na Citologia Digital, melhorando a precisão dos diagnósticos em áreas como a Citologia Clínica. A automação desses processos também ajuda a reduzir o tempo de análise das amostras, o que pode ser crucial em ambientes clínicos e de pesquisa de alta demanda (EVANS; WHITE; ROBERTS, 2023).

O advento da Citologia Digital marca de fato uma revolução no estudo das células, que se estende além das inovações em microscopia para englobar o uso de tecnologias de processamento de imagens, armazenamento de dados e análise computacional. O conceito de Citologia Digital, como assinalado, refere-se ao emprego de moderníssimos aparelhos óticos e à digitalização de imagens celulares e o uso de algoritmos computacionais para interpretar essas imagens de maneira automatizada. Essa transformação tem sido facilitada pela crescente capacidade de computação, pelo avanço das tecnologias de captura de imagens em alta resolução e pela criação de plataformas de armazenamento em nuvem que permitem o acesso remoto a amostras e dados de pesquisa, além de aparelhamento sofisticado quanto à captação de imagens (GARCIA; ADAMS, 2021).

As técnicas de microscopia de fluorescência digital e microscopia confocal digital são as que mais impulsionam a Citologia Digital. Essas tecnologias permitem uma visualização detalhada das estruturas celulares em alta resolução, com a possibilidade de análise quantitativa das amostras. Além disso, as imagens podem ser manipuladas digitalmente para observar diferentes aspectos celulares, como a distribuição de proteínas, a dinâmica do ciclo

celular e o comportamento de células vivas durante processos como a divisão celular (MOORE; WALKER; GREEN, 2021).

A digitalização permite também o uso de plataformas para análise computacional, em que algoritmos de aprendizado de máquina podem ser empregados para reconhecer padrões complexos em grandes volumes de dados. O uso de softwares especializados tem mostrado ser especialmente útil em diagnósticos médicos, onde a precisão e a velocidade de análise das imagens celulares são cruciais para a detecção de doenças, como câncer e outras doenças celulares (GARCIA; ADAMS, 2021).

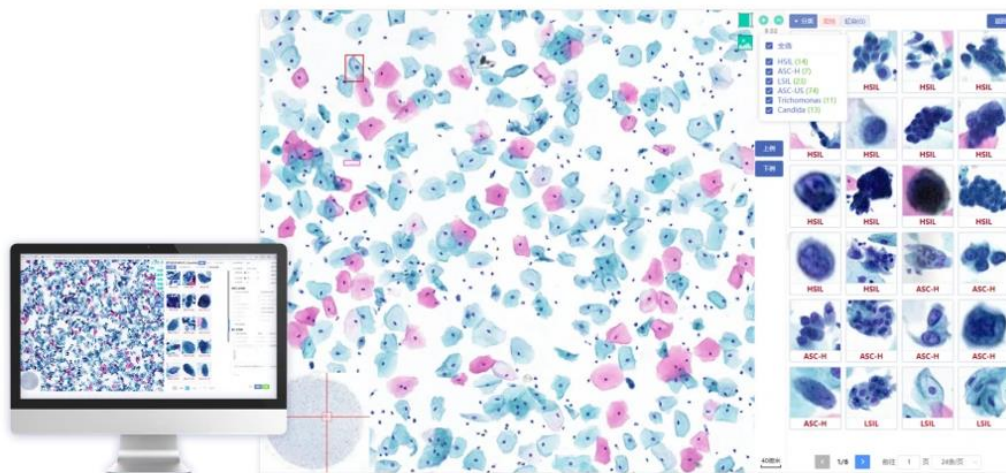
Com o crescente uso de bancos de dados digitais de amostras, torna-se possível integrar informações de diferentes laboratórios e centros de pesquisa ao redor do mundo. Isso não só facilita a colaboração entre cientistas, mas também promove a formação de grandes bases de dados celulares, que podem ser analisadas para identificar novos padrões de doenças ou até para o desenvolvimento de novos tratamentos. A possibilidade de comparar uma amostra com um vasto número de outras já analisadas em bancos de dados digitais oferece um suporte significativo para diagnósticos mais rápidos e precisos (EVANS; WHITE; ROBERTS, 2023).

Outro aspecto relevante da Citologia Digital são os softwares especializados em processamento de imagens, que desempenham um papel essencial na análise e interpretação dos dados capturados por microscópios modernos. Esses programas são capazes de realizar tarefas como a quantificação de estruturas celulares, a contagem de células e até mesmo a classificação de células normais e anormais. softwares como o ImageJ (National Institutes of Health, em 1987) e o CellProfiler (Instituto Whitehead de Pesquisa Biomédica e do Instituto de Tecnologia de Massachusetts, em 2005). são amplamente usados em pesquisas celulares para realizar análises quantitativas e qualitativas (MITCHELL; DAVIS; LEE, 2022).

Um exemplo importante de aplicação é o uso de ferramentas para segmentação celular, em que as células individuais são isoladas de imagens complexas de tecidos ou culturas celulares. Esses programas conseguem identificar automaticamente as bordas das células e calcular parâmetros como área celular, volume, forma e distribuição de organelas. No caso do câncer, por exemplo, essas ferramentas podem ser usadas para identificar células tumorais com base em características específicas, como a alteração do formato celular ou a distorção do núcleo (EVANS; WHITE; ROBERTS, 2023).

Além disso, com a evolução dos algoritmos de inteligência artificial (IA), esses softwares podem aprender a reconhecer características específicas que indicam doenças. A IA permite que o sistema "aprenda" a partir de uma base de dados de imagens, sendo capaz de detectar padrões de doenças que podem passar despercebidos por um observador humano. O uso de IA tem sido particularmente importante na Citologia Digital, onde se busca a automação de processos de diagnóstico, como a análise de esfregaços de Papanicolau para detecção precoce de câncer cervical. Na imagem seguinte podemos um painel de IA para câncer cervical (MITCHELL; DAVIS; LEE, 2022).

Figura 2 – Painel de IA.



Fonte: Kfbio.com (2024)

As implicações clínicas da Citologia Digital são vastas e estão mudando a forma como as doenças são diagnosticadas e tratadas. A digitalização de lâminas histológicas e citológicas possibilitou a realização de diagnósticos à distância, através do envio de imagens para especialistas em diferentes locais, sem a necessidade de transporte físico das amostras. Isso é particularmente vantajoso em áreas remotas ou em países com sistemas de saúde menos desenvolvidos, onde o acesso a especialistas pode ser limitado (HARRIS; MARTIN, 2022).

Além disso, a integração da Citologia Digital com tecnologias de telemedicina tem facilitado o diagnóstico remoto de doenças, permitindo que citologistas e médicos consultem imagens de alta resolução de amostras biológicas e discutam casos com colegas em tempo real. Este avanço tem se mostrado eficaz não só no diagnóstico de cânceres, como também na avaliação de infecções e inflamações celulares (EVANS; WHITE; ROBERTS, 2023).

Outra área de grande impacto é a medicina personalizada, onde a análise digital das células tumorais permite aos médicos selecionarem terapias mais direcionadas. A análise digital das células pode identificar mutações específicas em tumores, permitindo que os médicos escolham o tratamento mais eficaz para aquele perfil genético específico. Isso melhora significativamente a taxa de sucesso no tratamento de cânceres, como os de mama, pulmão e melanoma (ULTIMESCU et al., 2024).

Apesar dos avanços, a implementação da Citologia Digital ainda enfrenta alguns desafios. Um dos principais obstáculos é o custo dos equipamentos e da infraestrutura necessária para armazenar e analisar grandes volumes de dados. O uso de microscópios digitais de última geração e de software especializado pode ser dispendioso, o que pode limitar o acesso a essas tecnologias em alguns centros de pesquisa e hospitais (HARRIS; MARTIN, 2022).

Além disso, a transição do processo tradicional de análise celular para a análise digital exige treinamento especializado. Citologistas e técnicos de laboratório precisam aprender a usar as novas ferramentas, o que implica um processo de adaptação a novas técnicas e protocolos. Outro desafio significativo é a questão da segurança de dados, uma vez que as imagens digitais de pacientes devem ser armazenadas de forma segura para garantir a privacidade e a confidencialidade (GARCIA; ADAMS, 2021).

No entanto, as oportunidades oferecidas pela Citologia Digital são imensas. Além da melhoria no diagnóstico e no tratamento de doenças, a digitalização das imagens celulares oferece a possibilidade de grandes colaborações científicas, permitindo que dados de diferentes partes do mundo sejam compartilhados e analisados de forma conjunta. Isso pode acelerar o progresso da ciência, especialmente em áreas como a genética e a farmacologia, onde a comparação de grandes quantidades de dados é fundamental (EVANS; WHITE; ROBERTS, 2023).

Como visto, a Citologia Digital representa um avanço significativo não apenas nas técnicas de visualização celular, mas também na maneira como os dados celulares são analisados e utilizados. Este campo emergente da Biologia é baseado na digitalização de imagens e no uso de tecnologias computacionais para realizar análises complexas que antes seriam impensáveis. Ao permitir a conversão de amostras biológicas em imagens digitais que podem ser manipuladas, armazenadas e compartilhadas facilmente, a Citologia Digital está

transformando a forma como os cientistas e médicos interagem com as células e com as informações que elas contêm (BROWN, DAVIS, MARTIN, 2022).

Repisa-se que no cerne da Citologia Digital está a utilização de sistemas de microscopia avançada que capturam imagens com alta resolução e precisão. Tecnologias como a microscopia de fluorescência digital permitem a observação específica de algumas células. Essas imagens são então processadas e analisadas por softwares de imagem que realizam uma interpretação detalhada das células, identificando características morfológicas e funcionais que podem indicar condições patológicas ou processos celulares específicos (HARRIS; MARTIN, 2022).

A Citologia, enquanto ramo da biologia celular, tem se beneficiado enormemente dos avanços tecnológicos nos últimos anos, especialmente, como visto, no campo dos microscópios óticos. O desenvolvimento de aparelhos de microscopia mais sofisticados, com tecnologias de imagem de ponta, trouxe melhorias significativas na precisão diagnóstica, ampliando as capacidades de análise das células e tecidos. Esses novos aparelhos óticos são fundamentais não apenas para a detecção de doenças, mas também para o entendimento de processos celulares complexos, oferecendo uma nova perspectiva em exames citológicos (MITCHELL; DAVIS; LEE, 2022).

O uso de algoritmos de aprendizado de máquina (*machine learning*), especialmente as redes neurais profundas (*deep learning*), é de se reforçar, tem permitido a automação da análise das imagens de células. Esses algoritmos são treinados com grandes conjuntos de dados de imagens celulares rotuladas, o que permite que a IA aprenda a identificar padrões relacionados a características celulares normais e patológicas. Por exemplo, no campo da Citopatologia, os algoritmos de IA são capazes de identificar células cancerígenas em esfregaços de Papanicolaou, destacando áreas suspeitas que merecem atenção dos patologistas (HAYS P., 2024).

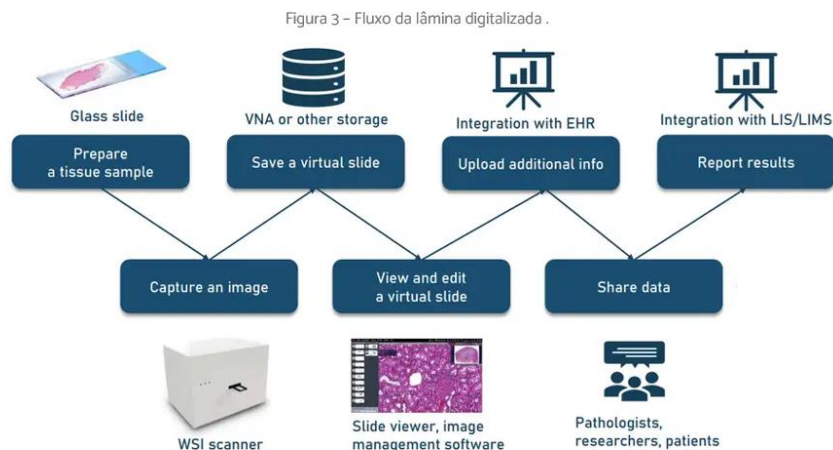
A aplicação de IA também tem sido explorada no campo da citologia oncológica, onde sistemas automatizados podem identificar características morfológicas de células tumorais, como formas anormais de núcleos, presença de mitoses atípicas e alteração nas proporções de componentes celulares. O uso de IA não substitui o trabalho do patologista, mas serve como uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico, tornando o processo mais rápido e reduzindo a margem de erro humano (SHYAMALI et al., 2021).

Em algumas áreas da medicina, como a oncologia de precisão, a IA pode analisar imagens celulares para identificar mutações genéticas ou padrões de expressão de proteínas, fornecendo informações cruciais para o desenvolvimento de terapias mais personalizadas. A imagem de proteínas fluorescentes ou bioimagem associada à IA pode identificar variações que indicam a presença de tumores com alta precisão, ajudando na escolha de tratamentos mais eficazes para cada paciente (MOORE; WALKER; GREEN, 2021).

Embora a citologia digital tenha trazido avanços significativos, há vários desafios que ainda precisam ser superados. Um dos principais obstáculos é o custo elevado das tecnologias associadas à digitalização das imagens celulares. Os microscópios de alta resolução, os sistemas de digitalização e os softwares de análise de imagens exigem investimentos substanciais em infraestrutura e treinamento de profissionais (GARCIA; ADAMS, 2021).

Outro desafio é a padronização das imagens digitais e dos protocolos de análise. As diferentes plataformas de microscopia e software podem gerar resultados ligeiramente diferentes, o que pode dificultar a integração de dados de múltiplas fontes ou centros de pesquisa. Para garantir que os dados sejam comparáveis e possam ser compartilhados de forma eficaz, é essencial o desenvolvimento de padrões universais para a aquisição e análise de imagens digitais (HARRIS; MARTIN, 2022).

A questão da segurança e privacidade de dados também é uma preocupação crescente. À medida que as imagens digitais das amostras de pacientes são armazenadas e transmitidas por meio de redes eletrônicas, a proteção contra acessos não autorizados e vazamentos de dados sensíveis torna-se uma prioridade. Sistemas de armazenamento em nuvem, que permitem a análise remota das amostras, devem adotar protocolos rigorosos de segurança para garantir que as informações dos pacientes estejam protegidas. A imagem seguinte reflete o fluxo laboratorial de integração de um scanner de lâmina (CUCORANU I et al, 2013).



Fonte: altexsoft.com (2024)

Por fim, a interpretação automatizada das imagens também apresenta desafios, pois os algoritmos de IA ainda podem cometer erros, especialmente quando são confrontados com imagens atípicas ou de baixa qualidade. O treinamento contínuo de sistemas de IA e a validação dos resultados por especialistas humanos são essenciais para garantir a precisão dos diagnósticos (MEZEI T. et al, 2024).

O futuro da citologia está intimamente ligado aos avanços tecnológicos, que não só prometem melhorar a precisão das análises celulares, mas também ampliar as possibilidades de diagnóstico e tratamento. Uma das áreas mais promissoras é o uso da inteligência artificial associada ao aprendizado de máquina para não apenas automatizar a análise de imagens, mas também para prever o comportamento de doenças a partir das características celulares observadas (MEZEI T. et al, 2024).

Uma possível inovação no horizonte é a utilização de biotecnologias avançadas para criar sistemas de imagens celulares ainda mais precisos. O desenvolvimento de microscópios de fluorescência de próxima geração, que combinam múltiplas cores e intensidades de luz para capturar imagens mais detalhadas e dinâmicas, poderá fornecer uma visão mais profunda dos processos celulares em tempo real. Combinados com sensores bioquímicos capazes de detectar mudanças nas propriedades moleculares das células, esses sistemas terão o potencial de identificar doenças em estágios iniciais, antes mesmo de seus sintomas se manifestarem (MOORE; WALKER; GREEN, 2021).

A integração da citologia digital com a medicina de precisão é uma das áreas mais promissoras para o futuro. A medicina de precisão envolve a personalização do tratamento médico com base nas características individuais dos pacientes, incluindo seu perfil genético, ambiental e de estilo de vida. A citologia digital pode fornecer dados cruciais para essa abordagem, oferecendo uma análise detalhada das células tumorais para identificar mutações genéticas, biomarcadores e características específicas da doença (HARRIS; MARTIN, 2022).

A análise de células tumorais por imagem digital pode ajudar na escolha de tratamentos mais direcionados, especialmente em cânceres como os de mama, pulmão, cólon e melanoma. Ao identificar características morfológicas e estruturais únicas em amostras de células, os tratamentos podem ser ajustados para se adequar ao perfil do paciente, maximizando as chances de sucesso terapêutico (ROBINSON; WALKER; CAMPBELL, 2023).

Além disso, o uso da citologia digital na medicina de precisão também pode facilitar o desenvolvimento de novos fármacos. Através da análise das interações celulares, é possível testar a eficácia de substâncias químicas em tempo real, acelerando a descoberta de terapias inovadoras (ROBINSON; WALKER; CAMPBELL, 2023).

6. CONCLUSÃO

Os avanços nas técnicas de microscopia foram fundamentais para a progressão do estudo celular. A microscopia, desde os primeiros modelos simples até os modernos microscópios. Chegando até os microscópios digitalizadores de imagem. A transição para o formato digital não só melhorou a qualidade das imagens, mas também facilitou o compartilhamento e a consulta remota de amostras biológicas, o que tem sido crucial no desenvolvimento da Citologia Clínica. Assim como permitiu o uso de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina na análise dessas imagens. Isso possibilita o diagnóstico mais rápido e preciso de doenças.

Embora os avanços na Citologia Digital e nas técnicas microscópicas tenham proporcionado enormes benefícios, a área ainda enfrenta desafios significativos. A padronização dos sistemas de imagens digitais, para não gerar divergências na análise de Citologistas e interpretações falhas na IA. Outro desafio na utilização de IA nos processos diagnósticos, pois isso requer uma validação rigorosa e de uma grande base de dados e algoritmos precisos para garantir a qualidade dos resultados.

Por outro lado, as perspectivas para o futuro da Citologia Digital são muito animadoras. O avanço contínuo da tecnologia poderá permitir a visualização ainda mais detalhadas, com tempos de digitalização da imagem mais rápidos e visualizações em tempo real de qualquer lugar do mundo.

6. REFERÊNCIAS

BROWN, L., DAVIS, E., MARTIN, S. Evaluation of digital pathology in cytology: A comparison with conventional microscopy. *Pathology Innovations*. 2022, 19(4):209-217.

CAPITANIO, A, DINA, RE AND TREANOR. D. Digital cytology: A short review of technical and methodological approaches and applications. *Cytopathology*, 2022, 29 (4). pp. 317-325.

CUCORANU I, PARWANI A., WEST A., ROMERO, NAUMAN K., CARTER A., BALIS U., MARK J. TUTHILL, PANTANOWITZ L. Privacy and security of patient data in the pathology laboratory, 2013, 4. doi: 10.4103/2153-3539.108542

ECCHER A, GIROLAMI I. Current state of whole slide imaging use in cytopathology: Pros and pitfalls. *Cytopathology*. 2020 Sep;31(5):372-378. doi: 10.1111/cyt.12806. Epub 2020 Mar 13.

EVANS, M., WHITE, S., ROBERTS, D. Digital cytology in clinical practice: Potential, limitations, and future directions. *Diagn Cytopathol*. 2023, 51(5):314-322.

GALITI DF, ASAI DJ. Immunofluorescence Microscopy. *Curr Protoc*. 2023 Aug;3(8):e842. doi: 10.1002/cpz1.842. PMID: 37540554.

GARCIA, J., ADAMS, T. Improving diagnostic accuracy with digital cytology: A review of current methodologies and best practices. *Rev Cytopathol*. 2021, 28(4):178-186.

HARRIS, K., MARTIN, V. Whole slide imaging and its impact on cytopathology: A systematic review. *Int J Cytol Inform*. 2022, 6(3):56-64.

HAYS P. Artificial intelligence in cytopathological applications for cancer: a review of accuracy and analytic validity. *Eur J Med Res*. 2024 Nov 19;29(1):553. doi: 10.1186/s40001-024-02138-2.

MARTIN WF, GARG S, ZIMORSKI V. Endosymbiotic theories for eukaryote origin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Sep 26;370(1678):20140330. doi: 10.1098/rstb.2014.0330.

MEZEI T., KOLCSÁR M., JOÓ A., GURZU S. Image Analysis in Histopathology and Cytopathology: From Early Days to Current Perspectives. 2024 Oct 14;10(10):252. doi: 10.3390/jimaging10100252.

MILLER, T., WILSON, P., CLARK, H. The role of artificial intelligence in digital cytology: Advances and challenges. *Cytological Advances*. 2024, 40(2):98-106.

MITCHELL, P., DAVIS, R., LEE, S. The integration of digital cytology and telemedicine: Enhancing remote diagnostic capabilities. *Telepathology and Imaging*. 2022, 11(3):190-197.

MONTALTO M.C., MCKAY R.R., FILKINS R.J. Autofocus methods of whole slide imaging systems and the introduction of a second generation independent dual sensor scanning method. *J Pathol Inform* 2021, 2:4449.

MOORE, D., WALKER, J., GREEN, A. Diagnostic efficiency in digital cytology: A study of new image acquisition methods. *J Pathol Inform*. 2021, 9(1):21-30.

PANTANOWITZ L., HORNISH M, GOULART RA. The impact of digital imaging in the field of cytopathology. *Cytojournal*. 2009 Mar 6;. doi: 10.4103/1742-6413.48606.

PANTANOWITZ L. Digital cytology: Look how much has been achieved. *Cytopathology*. 2020, Sep;31(5):370-371. doi: 10.1111/cyt.12866.

ROBINSON, F., WALKER, M., CAMPBELL, L. Recent trends in digital cytology: Optimizing image processing techniques. *J Cytol Tech*. 2023, 18(2):92-101.

SAINI T, BANSAL B, DEY P. Digital cytology: Current status and future prospects. *Diagn Cytopathol*. 2023 Mar;51(3):211-218. doi: 10.1002/dc.25099. Epub 2023, Jan 3.

SHYAMALI M., NIBARAN D., SOUMYAJYOTI D., SUKANTA C., MITA N., AND MRINAL N.. 2021. Cytology Image Analysis Techniques Toward Automation: Systematically. Revisited. *Surv.* 54, 3, Article 52

SMITH, J., JOHNSON, A., WILLIAMS, R. Digital cytology: Exploring novel imaging techniques for enhanced diagnostic accuracy. *J Clin Cytopathol.* 2023, 35(1):45-52.

ULTIMESCU F., HUDITA A., POPA D., OLINCA M., MURESEAN H., CEAUSU M., STANCIU D., GINGHINA O., GALATEANU B. Impact of Molecular Profiling on Therapy Management in Breast Cancer. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 4995. doi: 10.3390/jcm13174995.

WILBUR DC. Digital cytology: current state of the art and prospects for the future. *Acta Cytol.* 2011;55(3):227-38. doi: 10.1159/000324734. Epub 2021 Apr 27.