VOL. 07 - Nº 18 - 2021 • ISSN 2447-9071

RBMC

Revista Brasileira Militar de Ciências

FACULDADE
DA POLÍCIA MILITAR

Órgão oficial de divulgação da Faculdade da Polícia Militar

Copyright © 2021 Faculdade da Polícia Militar

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP

Rev Revista Brasileira Militar de Ciências. / Waldemar Naves do Amaral (org.). - Goiânia: Conexão Propaganda e Editora, 2021.
82p.: il.

Modo de acesso: https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc

ISSN 2447-9071 (versão on-line)

1. Substâncias- psicóticas. 2 Policia- militar. 3. Docência . 4.Medicina. I.Título.

CDU: 61 (051)

DIREITOS RESERVADOS - É proibida a reprodução total ou parcial da obra, de qualquer forma ou por qualquer meio sem a autorização prévia e por escrito do autor. A violação dos Direitos Autorais (Lei n.º 9610/98) é crime estabelecido pelo artigo 48 do Código Penal.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei nº 9610 (09/02/98). Nenhuma parte poderá ser reproduzida sem autorização prévia, por escrito, da Fundação Tiradentes, Associação Brasileira de Saúde das Polícias Militares e Corpo de Bombeiros Militares e Academia Nacional de Saúde das Policias Militares e Corpos de Bombeiros Militares do Brasil, sejam quais forem os meios empregados.

COORDENAÇÃO

Comunicação Social da Fundação Tiradentes
Av. Contorno, nº 2.185 -Setor Central - Goiânia-GO
CEP: 74055-140 / Telefone: (62) 3269-3348

Conexão Propaganda e Editora
Rua nº 227-A, Esq. com R. 252, Qd.36, Lt.11/22
Setor Leste Universitário - Goiânia - Goiás / Brasil
Telefone: (62) 3202-4090 - Email: comercial@conexaopro.com.br

EXPEDIENTE

Revista Brasileira Militar de Ciências
Órgão oficial de divulgação da Faculdade da Polícia Militar.

EDITOR CHEFE

Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral
Diretor Acadêmico da Faculdade da Polícia Militar

EDITORES ADJUNTOS

Prof. Dr. Sérgio Henrique Nascente Costa

Prof. Dr. Rogério José de Almeida

CONSELHO EDITORIAL

Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha
(Universidade Federal de Goiás – UFG)
Prof. Dr. Maurício Yonamine
(Universidade de São Paulo – USP)
Prof. Dr. Rhonan Ferreira da Silva
(Universidade Federal de Goiás – UFG)
Prof. Dr. Stephan Pflugmacher Lima
(Faculty of Biológica and Environmental Science – Finlandia)
Prof. Dr. Tiago Severo Peixe
(Universidade Estadual de Londrina – UEL)
Prof. Dr. Wilson de Melo Cruvinel
(Pontifícia universidade Católica de Goiás – PUC Goiás)
Prof. Dr. Sidnei Moura e Silva
(Universidade de Caxias do Sul)
Profa. Dra. Jéssica Cristina dos Santos
(Radboud University – Holanda)

EDITORES ASSOCIADOS

Cel. Cléber Aparecido Santos
Ten. Cel. Maria Bárbara Franco Gomes
Cap. Hérika Gomes Falcão
Prof. Dr. Ademir Schmidt
Profa. Dra. Alessandra Marques Cardoso
Prof. Dr. Clayson Moura Gomes
Prof. Dr. Frank Sousa Castro
Prof. Dr. Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho
Profa. Dra. Isabela Cinquini Junqueira
Profa. Dra. Patrícia dos Santos
Prof. Dr. Roberpaulo Anacleto Neves
Profa. Dra. Suzy Darlen Soares de Almeida
Profa. Dra. Vania Cristina Rodríguez Salazar

REGRAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista Brasileira Militar de Ciências se utiliza do sistema de revisão por pares (peer review) dos manuscritos submetidos para publicação. Todos os manuscritos submetidos passam por uma avaliação inicial do Editor Chefe ou Adjunto no que se refere à formatação, língua e regras da revista. Em um segundo momento o artigo é enviado a dois pareceristas ad hoc específicos da área do artigo para avaliação, comentários, sugestões, adequações, dando o seu parecer sobre a aceitabilidade do artigo. Essa etapa tem uma duração máxima de 15 dias. Os pareceristas submetem as avaliações no sistema da revista. Em seguida o Editor Chefe ou Adjunto fará a devolutiva do parecer ao autor de correspondência do manuscrito, para as devidas adequações, aprovação ou recusa do manuscrito. No caso de adequações ou correções, os autores terão, no máximo, quinze dias para a devolução ao Editor Chefe ou Adjunto, por meio do sistema da revista.

O processo se repete com o Editor Chefe ou Adjunto que deverá conferir se foram atendidas as sugestões e adequações junto com os pareceristas ad hoc, em um prazo de até cinco dias. Cumprida essa fase, o Editor Chefe ou Adjunto é comunicado via parecer e esse comunicará o autor de correspondência. Os manuscritos são aceitos levando-se em consideração a originalidade, relevância e a contribuição científica de acordo com a abrangência e escopo da Revista Brasileira Militar de Ciências.

INSTRUÇÃO AOS AUTORES

Antes da submissão de um manuscrito os autores devem se inteirar do escopo da Revista Brasileira Militar de Ciências, suas características, processo de revisão e políticas editoriais. Os autores devem estar cientes e ter a certeza que o manuscrito não foi publicado anteriormente e que não está em fase de avaliação por outro periódico. No ato da submissão os autores assumem a responsabilidade por não estarem usando dados falsos ou copiados (plagiados). A Revista Brasileira Militar de Ciências se utiliza de métodos eletrônicos para identificação de similaridade que, se detectado, será devolvido imediatamente aos autores. Todos os manuscritos, ao serem submetidos, deverão apresentar obrigatoriamente a seguinte documentação:

Autoria: Cada pessoa consignada como autor deve ter participado efetivamente do trabalho e assumir a responsabilidade pública pela parte do artigo com a qual contribuiu e o documento submetido deve ter sido cuidadosamente lido por todos os autores, que devem concordar com o seu conteúdo. Esses aspectos devem fazer parte de uma declaração de responsabilidade pela autoria.

Direitos autorais: Os autores devem assinar o documento de transferência de direitos autorais à Revista Brasileira Militar de Ciências.

Conflito de interesses: Devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho, tais como a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou dos equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em suas concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as consultorias, as relações de subordinação no trabalho, etc.

Aspectos éticos: Todos os manuscritos que lidem com qualquer tipo de participação humana devem estar devidamente documentados de todo o processo de avaliação por um Comitê de Ética em Pesquisa, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), seguindo as Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde.

Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir na seção Métodos, declaração de que os sujeitos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e informado, bem como o(s) nome(s) do(s) Comitê(s) de Ética e o(s) número(s) do(s) parecer(es).

No caso de trabalhos envolvendo experimentação animal, os autores devem indicar na seção Material e Métodos que foram seguidas as normas contidas no Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) Ethical Code for Animal Experimentation (WHO Chronicle 1985; 39(2):51-6) e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA (www.cobea.org.br), e deverão estar de acordo com a Lei Nº 11.794, de 8 de outubro de 2008 (Lei Arouca), e com avaliação de uma Comissão de Ética no Uso de Animais. Deverão ainda contemplar, ainda, a Declaração dos Direitos do Homem e do Animais.

Todos os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e clínicos (clinical trials) submetidos à publicação devem ter o registro em uma base de dados de ensaios clínicos. Essa é uma orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP), da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE (http://www.icmje.org/clin_trialup.htm) e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine, disponível em http://clinicaltrials.gov/ct/gui.

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

1) Primeira Página

a) Título do artigo em português e inglês, que deverá ser conciso, porém informativo;
b) Nome completo de cada autor, sem abreviações;
c) Afiliação institucional (nome completo da instituição a que está afiliado);
d) Nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente;

2) Idiomas

Serão aceitos artigos em Português e Inglês. No caso da língua inglesa o manuscrito deverá ser traduzido por um especialista ou empresa com certificação nesse tipo de serviço. A editoria da Revista Brasileira Militar de Ciências não faz correções da língua inglesa.

3) Resumo e Abstract

Deve haver uma versão do Resumo em Português e um abstract em inglês com, no máximo, 300 palavras. Ambas as versões devem ter o mesmo conteúdo. O resumo expressará o assunto tratado, ressaltando, em seguida, os objetivos, os métodos, os resultados e as conclusões. Devem acompanhar resumo e abstract entre três e seis palavras-chaves e keywords provenientes do DeCS, separadas por ponto e vírgula.

4) Tipos de trabalhos aceitos

a) Artigo Original: Deve conter Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se houver), Referências. O trabalho deverá ter no máximo 5.000 palavras (incluindo as referências), autores até seis, quadros, tabelas e figuras (ilustrações, fotos e gráficos) até cinco e conter até 30 referências. Caso seja necessário, Resultados e Discussão podem aparecer conjuntamente em um mesmo título.

b) Artigo de Revisão: Revisões (integrativa, sistemática e metanálise) abordando tema de importância para a área. Deverá ter até 5.000 palavras (incluindo as referências), tabelas, e figuras (ilustrações, fotos e gráficos) até o número de cinco e no máximo 60 referências;

FORMATAÇÃO GERAL

1) Formato: O trabalho deve ser apresentado em formato A4 (21 x 29,7 cm) utilizando-se WORD para Windows. A fonte a ser utilizada é Times New Roman, tamanho 12 para o texto e 11 para legendas de figuras e tabelas. Os pés de tabelas o tamanho da fonte deverá ser 10. Todos os capítulos primários e secundários do manuscrito devem ser tamanho 12 com a primeira letra maiúscula e negrito.

2) Margens: As folhas devem apresentar margem esquerda e superior de 3 cm; direita e inferior de 2,5cm. Layout de cabeçalho de 1,25 cm e de rodapé 2,5 cm.

3) Espaçamento: Todo o texto deve ser digitado com espaço 1,5 e justificado. As legendas das ilustrações e tabelas devem ser digitadas em espaço simples, justificado. As referências, ao final do trabalho, devem ser separadas entre si por espaço 1,5 e justificado, sem recuo da segunda linha e formatação do parágrafo de 6 pontos após.

4) Paginação: Todas as folhas do trabalho devem ter a numeração começando a partir da primeira folha de parte textual (Introdução), em algarismos arábicos, no canto superior direito da folha, tamanho 11.

5) Abreviaturas e Siglas: Quando aparece pela primeira vez no texto, a forma completa do nome precede a sigla, colocada entre parênteses. Exemplo: Faculdade da Polícia Militar (FPM). **6) Quadros, figuras, tabelas e gráficos:** Devem ser inseridos no corpo do texto com antecedência chamada textual.

7) Citações: Devem seguir a formatação Vancouver. As referências devem ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Identificar as referências no texto, nos quadros e nas legendas com algarismos arábicos sobrescritos. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 6-14).

8) Agradecimentos: São opcionais e, quando presentes, devem aparecer antes das referências bibliográficas.

9) Fonte de financiamento: De acordo com a Portaria n. 206 de 4 de setembro de 2018, todos os trabalhos produzidos ou publicados, em qualquer mídia, que decorram de atividades financiadas, integral ou parcialmente, pela CAPES deverão, obrigatoriamente, fazer referência ao apoio recebido. A Revista Brasileira Militar de Ciências amplia essa obrigatoriedade para todo e qualquer instituição que tenha financiado a pesquisa a ser publicada na revista.

10) Referências: A listagem das referências bibliográficas segue a formatação de texto indicada, por número em estilo Vancouver.

Declaração de Direito Autoral

A submissão de originais para a Revista Brasileira Militar de Ciências implica na transferência, pelos autores, dos direitos de publicação digital. Os autores somente poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações indicando claramente a Revista Brasileira Militar de Ciências como o meio da publicação original. Em virtude de ser uma revista de acesso aberto, permite-se o uso gratuito dos artigos em aplicações educacionais, científicas, não comerciais, desde que citada a fonte (por favor, veja a LicençaCreative Commons no rodapé desta página)

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

ÍNDICE

O uso do microagulhamento associado ao drug delivery no rejuvenescimento cutâneo: uma revisão da literatura
RAQUEL COSTA, LUCIANA DE LARA PONTES FERREIRA, PATRÍCIA LUZ ALMEIDA LEROY, HERMÍNIO MAURÍCIO DA ROCHA SOBRINHO
08

A ação de ativos lipolíticos no tratamento da lipodistrofia ginoide e da adiposidade localizada: uma revisão da literatura
KARINE APARECIDA DIAS DA SILVA, MARIA VANUSA LOPES DA CUNHA, LUCIANA DE LARA PONTES FERREIRA, PATRÍCIA LUZ ALMEIDA LEROY, HERMÍNIO MAURÍCIO DA ROCHA SOBRINHO
16

O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista da literatura
ISABELA CASTRO PEREIRA, PEDRO HENRIQUE ALVES TERTULIANO, HERMÍNIO MAURÍCIO DA ROCHA SOBRINHO
25

O uso de canabinoides no tratamento da ansiedade
DANIEL ZANELLATI, VANIA CRISTINA RODRÍGUEZ SALAZAR
35

Causas da queda progressiva das taxas de vacinação para poliomielite no Brasil, no ano de 2018
CAROLINE CUNHA FERNANDES CARVALHO, FREDERICO DE MIRANDA FILHO, ROBERPAULO ANACLETO NEVES
45

Afecções dermatológicas em pés de militares: revisão narrativa da literatura
LIANA KALCZUK, PRISCILA CORREIA FERNANDES, JOSÉ ELIAS MATIELI
50

Caracterização de espermogramas realizados em policiais militares atendidos no laboratório do hospital do policial militar de Goiás
LUDMILA FELIPE OLIVEIRA, LETÍCIA ROMEIRA BELCHIOR, SÉRGIO HENRIQUE NASCENTE COSTA, CLAYSON MOURA GOMES
59

Atividade militar e a ciência

A Revista Brasileira Militar de Ciências (RBMC) é um periódico quadrimestral de publicação técnico-científica, de Revisão Duplo-Cega por Pares (Double Blind Peer Review) da Faculdade da Polícia Militar (FPM), em meio eletrônico, que tem como a sua base fundamental a publicação de estudos interdisciplinares em todas a grandes áreas do conhecimento, em parceria com o Grupo de Epidemiologia e Pesquisa (GEP) do Comando de Saúde da Polícia Militar do Estado de Goiás. O objetivo principal é divulgar estudos que contribuam com a disseminação do conhecimento nas áreas de Ciências Militares e Tecnológicas, Ciências Humanas, Jurídicas e Sociais, Ciências da Saúde, Ciências Biológicas e do Meio Ambiente. A RBMC recebe submissões em suas seções: Artigos originais provenientes de pesquisas (quantitativas e/ou qualitativas) e artigos de revisão (integrativa, sistemática e metanálise). A RBMC estimula a publicação de trabalhos provenientes de variadas fontes, sendo aberta a contribuições nacionais e internacionais. Está devidamente cadastrada com o número internacional ISSN (2447-9071) que normatiza as publicações seriadas. A RBMC não cobra nenhuma taxa dos autores para submeterem ou publicarem seus artigos. O acesso ao conteúdo publicado é gratuito e livre.

CEL. CLEBER APARECIDO SANTOS
DIRETOR GERAL DA FACULDADE DA POLÍCIA MILITAR

CEL. WALDEMAR NAVES DO AMARAL
EDITOR-CHEFE DA REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/ rbmc.v7i18.93

O USO DO MICROAGULHAMENTO ASSOCIADO AO *DRUG DELIVERY* NO REJUVENESCIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

The use of microneedling associated drug delivery in cutaneous rejuvenation: a literature review

Raquel Costa[1], Luciana de Lara Pontes Ferreira[1], Patrícia Luz Almeida Leroy[1], Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho[1,2]

[1] *Universidade Estadual de Goiás – UEG*

[2] *Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás*

Resumo

A associação do microagulhamento e o drug delivery tem se destacado com efeitos positivos por ser uma técnica que permite a administração transdérmica de fármacos, com menor tempo de inatividade e riscos relacionados ao paciente, pelo seu custo benefício e pelo excelente resultado. Este artigo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa que aborda os principais mecanismos de ação e efeitos biológicos do tratamento de microagulhamento associado ao drug delivery no rejuvenescimento cutâneo. O microagulhamento estimula a Indução Percutânea de Colágeno (IPC) ocasionando microlesões na derme que promovem uma inflamação controlada e a ativação de células produtoras de colágeno e elastina, proteínas estruturais que conferem firmeza e melhoram a aparência da pele. Estudos têm mostrado os benefícios do microagulhamento com drug delivery para administração transdérmica de medicamentos, facilitando o direcionamento de medicamentos até a derme e folículos pilosos. Conclui-se que o microagulhamento é um tratamento estético seguro, minimamente invasivo e eficaz para várias condições dermatológicas diferentes, incluindo acne, cicatrizes cutâneas, rítides, estrias e para o rejuvenescimento cutâneo. Dada a sua recuperação pós-tratamento conveniente, perfil de efeitos colaterais limitado e resultados clínicos significativos, o microagulhamento é uma valiosa alternativa a procedimentos estéticos mais invasivos.

Palavras-Chave: *Microagulhamento; Rejuvenescimento; Drug delivery; Indução Percutânea de Colágeno.*

Abstract

The association between microneedling and *drug delivery* has stood out with positive effects as it is a technique that allows the transdermal administration of drugs, with less downtime and risks related to the patient, due to its cost benefit and excellent result. This article is a narrative bibliographic review that addresses the main mechanisms of action and biological effects of microneedling treatment associated with drug delivery in skin rejuvenation. Microneedling stimulates Percutaneous Collagen Induction (IPC) causing microlesions in the dermis that promote controlled inflammation and the activation of collagen and elastin-producing cells, structural proteins that confer firmness and improve the appearance of the skin. Recent studies have shown the benefits of microneedling with drug delivery for transdermal administration of medications, facilitating the targeting of medications to the dermis and hair follicles. It is concluded that microneedling is a safe, minimally invasive and effective aesthetic treatment for several different dermatological conditions, including acne, skin scars, rhytides, striae for skin rejuvenation. Given its convenient post-treatment recovery, limited side effect profile and significant clinical results, the microneedling is a valuable alternative to more invasive aesthetic procedures.

Keywords: *Microneedling; Rejuvenation; Drug delivery; Percutaneous Collagen Induction.*

Contato para correspondência:
Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho

E-mail:
herminio.sobrinho@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 01/06/2021
Aprovado: 21/06/2021

CC BY NC ND

Introdução

O rejuvenescimento cutâneo é um processo notável que envolve a restauração da integridade e da aparência da pele. Os procedimentos estéticos de rejuvenescimento vêm-se aperfeiçoando não apenas pelos avanços tecnológicos, mas também pela preocupação da população com a saúde, bem estar e a aparência física, bem como, em decorrência da maior longevidade[1]. No passado, a ideia de rejuvenescimento facial era dominada por procedimentos invasivos, especialmente técnicas de *lifting* facial[2].

A segurança e eficácia relatadas dos tratamentos com microagulhamento, inicialmente, tornou-se um procedimento atraente para pacientes que buscam um tratamento estético eficaz com o mínimo de tempo ocioso[3].

O microagulhamento apresenta diversas indicações clínicas, especialmente, para o tratamento estético do rejuvenescimento cutâneo, de cicatrizes de acne e manchas, estrias cutâneas, facilitando a penetração de princípios ativos na pele[4]. Alguns estudos foram realizados para demonstrar que o microagulhamento afeta a administração de medicamentos, promovendo aumento da permeabilidade da pele, criando microcanais que estimulam o transporte transepidérmico/transdérmico de formulações cosméticas ou fármacos[5,6].

No tratamento com o microagulhamento a pele é cuidadosamente lesada na superfície e/ou em várias profundidades, através de um dispositivo com agulhas, induzindo a neocolagênese na derme, resultando no rejuvenescimento cutâneo[4]. A técnica de administração de medicamentos (*drug delivery*) otimiza os resultados do microagulhamento, chamando a atenção para o benefício da associação de procedimentos estéticos, levando resultados promissores ocasionados pelo aumento da permeabilidade do estrato córneo da pele[5,6].

O objetivo deste estudo foi descrever os principais mecanismos de ação, efeitos biológicos e os benefícios da técnica do microagulhamento associado ao *drug delivery* no processo de rejuvenescimento cutâneo.

Métodos

Esta pesquisa é caracterizada como revisão bibliográfica narrativa. Para a busca dos estudos foram utilizadas as bases de dados virtuais: Portal de Periódicos Capes e *US National Library of Medicine* (PubMed) e livros científicos. Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou palavras-chave, isolados ou combinados: *microneedling, skin, roller, rejuvenation, drug delivery,* nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2005 a 2020. Foram incluídos artigos com textos completos disponíveis nas bases de dados utilizadas e que apresentaram conteúdos compatíveis com os objetivos propostos. Foram excluídos artigos duplicados, aqueles publicados fora do período temporal estabelecido, os não disponíveis integralmente nas plataformas virtuais e aqueles não condizentes com os objetivos deste estudo. O algoritmo empregado na busca e seleção dos estudos, nesta pesquisa, é apresentado na figura 1, a seguir.

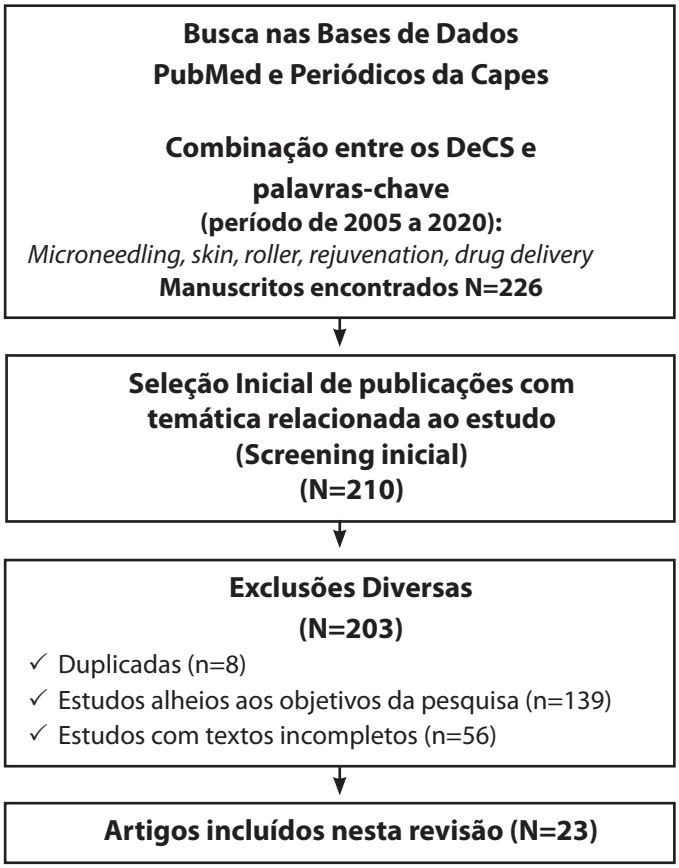


Figura 1. Algoritmo adotado para a busca e seleção de artigos na elaboração desta revisão.

Resultados e Discussão

A partir das análises realizadas, seguindo os critérios de inclusão acima descritos, foram encontrados 226 artigos no total, incluindo as bases de dados Portal de Periódicos Capes e PubMed, sendo que 203 trabalhos foram excluídos por não estarem relacionados aos objetivos do presente estudo, restando 23 referências que foram analisadas na íntegra.

Os trabalhos incluídos no estudo tratam da técnica do microagulhamento, da sua associação com o drug delivery, os mecanismos de ação, efeitos biológicos e eficácia do procedimento estético no rejuvenescimento cutâneo.

Mecanismos de ação e efeitos biológicos

O microagulhamento é realizado sobre a pele usando uma

variedade de dispositivos, que podem ser divididos em: acoplados manual e motorizado. O dispositivo manual é composto por um cilindro de polietileno contendo diversas microagulhas estéreis em aço inoxidável. Os dispositivos motorizados consistem em uma peça de mão elétrica e uma unidade de cartucho de agulha descartável que se move, em várias direções sobre a pele[7].

O microagulhamento cria mais de 500.000 canais em 5 minutos, até a derme, que é a maior obstrução à penetração de ingredientes ativos[8]. O dispositivo pode ser passado sobre a área de tratamento de dez a quinze vezes, em quatro direções (vertical, horizontal e duas diagonais). Até que ocorra sangramento e exsudação pontual[2].

Os discos agulhados criam um dano mínimo à derme sem a remoção da epiderme saudável, o que acontece com a aplicação de outras terapias estéticas para rejuvenescimento cutâneo. Pelo fato de a epiderme ficar intacta, o período de cicatrização é rápido[9].

O microagulhamento pode ocorrer de duas maneiras: estimulando a produção natural de colágeno (PNC) ou através da indução percutânea de colágeno (IPC), que ocorre através da resposta do processo inflamatório, que facilita o Sistema de Acesso Transdermal de Ingredientes (SATI), conhecido como *"Drug Delivery",* o qual aumenta da permeabilidade cutânea aos ativos cosméticos[10].

As agulhas criam microcanais sobre a pele, que facilitam a permeação das formulações e cosméticos, quando aplicados em sequência penetram de forma mais rápida e eficaz. Os ativos presentes nos produtos alcançam partes mais profundas da pele, tendo uma maior eficiência do que quando aplicado somente de maneira tópica[10].

A injúria provocada pelo microagulhamento, desencadeia a perda da integridade do tecido, formando uma nova produção de fibras colágenas afim de reparar as fibras danificadas, a dissociação dos queratinócitos, a liberação de citocinas por células da derme, gerando uma vasodilatação local com melhora da perfusão sanguínea tecidual, induzindo a melhora da oxigenação e nutrição tecidual[12].

As microlesões na derme papilar estimulam a vasodilatação e induzem um sangramento superficial que atua como estímulo para desencadear o processo inflamatório e de cicatrização, estimulando a libração de diversos fatores de crescimento (fatores de crescimento derivados de plaquetas, fator de crescimento transformador alfa-TGFα, fator de crescimento transformador beta-TGFβ, Interleucina-1, fator de necrose tumoral-TNF, etc.) que por sua vez estimulam a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno III e I. Com a conversão de colágeno tipo III em tipo I, há uma contração na rede de colágeno, o que reduz a frouxidão da pele e suaviza cicatrizes cutâneas e rítides[13-15].

Este processo de microlesões resulta em neocolagênese que preenche os locais da cicatriz cutânea, bem como induz a repigmentação através da melhora do suprimento sanguíneo. O microagulhamento resulta também em neoangiogênese, ou seja, formação de novos vasos sanguíneos no tecido tratado. O remodelamento tissular persiste por meses após o procedimento[13-15]. Os principais mecanismos de ação e efeitos biológicos do microagulhamento em tratamentos de rejuvenescimento cutâneo estão resumidos e apresentados do quadro 1.

Quadro 1. Principais mecanismos de ação e efeitos biológicos do microagulhamento em tratamentos de rejuvenescimento cutâneo.

Mecanismos de ação	Efeitos biológicos
✓ Criação de microlesões na pele. ✓ Lesões atingem diferentes camadas da pele. ✓ Estímulo mecânico de células cutâneas com as agulhas ✓ Lesão ou ruptura de capilares sanguineos ✓ Injúria tecidual de queratinócitos e fibroblastos. ✓ Ativação de queratinócitos e fibroblastos da pele.	✓ Facilita a permeação de cosméticos e formulações na pele. ✓ Ativação de células imunológicas da pele. ✓ Estimula a proliferação de queratinócitos e a angiogênese. ✓ Indução de um processo inflamatório controlado. ✓ Indução da produção de colágeno e elastina. ✓ Remodelação cutânea

Fonte: Lima et al (2013)[6]; Albano et al. (2018)[12]; Liebl e Kloth (2012)[15].

As citocinas Fator de Crescimento Transformador (*do inglês: Transforming growth fator - TGF*) TGF-β1 e o β2, são liberadas por leucócitos cutâneos (Ex.: Macrófagos), após estímulo com as agulhas do microagulhamento na pele. Estas tendem a mostrar regulação positiva após duas semanas, mas apenas uma expressão fraca permanece após quatro semanas, enquanto o β3 permanece otimizado nas oito semanas seguintes ao tratamento[7].

A descoberta adicional de que o microagulhamento regula o TGF-β3 sobre o TGF-β1 e o TGF-β2 (o último responsável

pela cicatrização fibrótica) justifica ainda mais o seu uso no tratamento de rejuvenescimento[16].

Curiosamente, modalidades de microagulhamento têm sido propostas como técnicas capazes de regular a pigmentação anormal, alterando o padrão de secreção do hormônio estimulador de melanócitos (MSH) e da Interleucina-10 (IL-10). A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória liberada por leucócitos da pele, duas semanas após o procedimento e se torna indetectável após 4-8 semanas[7].

O uso do microagulhamento no rejuvenescimento cutâneo

Estudo realizado Aust e colaboradores (2008)8, na Alemanha, envolvendo indivíduos apresentando rugas, cicatrizes e estrias, utilizou de uma a quatro sessões de microagulhamento com aplicação tópica de vitamina A e C para o rejuvenescimento facial dos participantes. A avaliação dos pacientes, após o procedimento de microagulhamento, revelou uma melhoria de 60% a 80% na aparência da pele, exames histológicos, em 20 pacientes, demonstraram um aumento significativo de colágeno e elastina seis meses após o tratamento, e um aumento de 40% na espessura da epiderme um ano após o tratamento. Estes resultados evidenciam os benefícios do microagulhamento com drug delivery para indução percutânea de colágeno e rejuvenescimento cutâneo. A utilização adequada do tamanho das agulhas do equipamento de microagulhamento de acordo com a patologia estética a ser tratada é apresentada no quadro 2.

Quadro 2. Utilização do tamanho adequado de agulhas do equipamento de microagulhamento de acordo com o tratamento da patologia estética.

Patologia/Disfunção estética cutânea	Tamanho das agulhas (mm)
Redução no crescimento de cabelos	0,3
Rugas finas	1 a 1,5
Rugas médias / profundas	1,5 a 2,5
Fotoenvelhecimento	1,0 a 1,5
Flacidez tissular	1,5 e áreas sensíveis 0,5
Manchas	0,5 a 1,0
Cicatrizes de acne / queimaduras	1,5 a 2,5
Cicatrizes e estrias cutâneas	1,0 a 1,5

Fonte: Negrão (2017)[10]; Bastos *et al*. (2019)[11].

Foi realizado em estudo de acordo com Alessa e Bloom (2020)[3] avaliações clínicas e histológicas em 10 pacientes submetidos a 6 tratamentos com microagulhamento usando um Dermaroller e os resultados mostraram melhora significativa nas rugas, textura da pele e satisfação geral, bem como aumento de colágeno e tropoelastina nas amostras de biópsia. Melhoria estatisticamente significativa nos sinais de foto envelhecimento (rugas, flacidez e textura) também foi observada em outro estudo usando um dispositivo de microagulhamento motorizado.

Um estudo realizado na Índia em 2009, por Imran Majid[14], utilizou o microagulhamento para o tratamento de 36 indivíduos com cicatrizes atróficas faciais. Observou-se, ao final do tratamento, uma excelente resposta ao microagulhamento por 26 pacientes (72,2%), seis pacientes apresentaram boa resposta (16,7%) e quatro (11,1%) não demonstrando resposta significativa ao tratamento.

Estudos clínicos e histológicos relatados por Alessa e Bloom (2020)[3] demonstraram a eficácia do microagulhamento para a remodelação tecidual; neocolagênese por meio da contração da fibrila de colágeno e melhora clínica foi observada na área periorbital (diminuição das rugas periorbitais, melhora da posição da sobrancelha), face média / face inferior (dobras nasolabiais, linhas de marionete, papada, flacidez sob o queixo) e flacidez do pescoço.

El-Domyati e colaboradores (2015)[17] analisaram um estudo, sobre a avaliação dos resultados clínicos dos pacientes que mostrou uma melhora notável na resposta ao tratamento com microagulhamento na terapia para o rejuvenescimento cutâneo. As melhorias na aparência das rugas e na textura da pele aumentaram de 20–25% (melhora leve) em um mês de tratamento (após duas sessões) para boa melhora (55– 65% e 55–60%; respectivamente) em três meses após o tratamento. Enquanto isso, a satisfação do paciente foi relatada como moderada (35–45%) em um mês de tratamento e, em seguida, aumentou para 80–90% (muito boa) em três meses pós tratamento. Após o microagulhamento da pele, os pacientes apresentaram eritema e edema transitórios, que desapareceram dois dias após o tratamento.

Fernandes e Signorini (2008)[13] demonstraram que a técnica de microagulhamento é eficiente no tratamento de sinais de envelhecimento, assim como nos tratamentos de cicatrizes de acne e de queimaduras. Reforçando a ideia de que a indução percutânea de colágeno é efetiva no tratamento do envelhecimento.

Fabbrocini e colaboradores (2011)[9] realizaram um estudo utilizando o microagulhamento a fim de rejuvenescer a pele

do pescoço de oito indivíduos. Com duas sessões de microagulhamento, observaram uma melhora de 90% dos pacientes, comprovando que o tratamento gera resultados positivos.

De acordo com El-Domyati e colaboradores (2015)[17] foi demonstrado em uma análise retrospectiva de 480 pacientes que a terapia de indução percutânea de colágeno é um método seguro e bem-sucedido para o rejuvenescimento da pele, e nenhum dos pacientes desenvolveu distúrbio pigmentar pós-operatório.

O microagulhamento associado ao *Drug delivery*

De acordo com Albano e colaboradores (2018)[12] ao realizar as micropunturas no tecido dérmico, as agulhas abrem canais que ligam a derme ao meio externo, podendo aumentar a permeação dos ativos em até 80 vezes. Estes canais permitem que a introdução e absorção de ativos de uso tópico, seja mais fácil e rapidamente depositada na camada mais profunda da pele. O uso do ativo pode ser feito antes, durante ou após o microagulhamento.

Em geral, moléculas maiores que 500 kDA não podem entrar no estrato córneo, a menos que seja criada uma via de entrada, como por exemplo, por meio do microagulhamento. O microagulhamento perfura a pele em uma profundidade controlada, o que causa cicatrização de feridas promovendo formação de colágeno e neovascularização. Ocorre migração e proliferação de fibroblastos, resultando na formação da matriz intercelular, e deposição de colágeno tipo III[18].

Em um relato de Alessa e Bloom (2020)[3] foi realizado um ensaio clínico randomizado com 100 sujeitos do sexo masculino com alopecia androgenética moderada a grave, os sujeitos randomizados para o grupo de tratamento que receberam o microagulhamento combinado com a aplicação tópica de minoxidil tiveram resultados superiores estatisticamente significativos no crescimento do cabelo em comparação com indivíduos que receberam somente minoxidil.

Segundo Aust e colaboradores (2008)[8], o uso das vitaminas A e C associadas ao microagulhamento favorece o desenvolvimento de fibras de colágeno na pele. A vitamina A é um ácido retinoico capaz de controlar a liberação de citocinas como o TGF-β3, TGF-β1 e TGF- β2 levando ao aumento da produção colágeno com padrão de retículo regenerativo, em vez da deposição paralela de colágeno cicatricial encontrado com a cicatrização. A vitamina C é essencial para a produção de colágeno normal. A vitamina A associada à vitamina C estimulam os fibroblastos a produzir colágeno e melhorar o rejuvenescimento da pele.

Alessa e Bloom (2020)[3] analisaram ensaios clínicos controlados em tratamento estético facial para rejuvenescimento onde a face foi dividida comparando microagulhamento sozinho, com microagulhamento combinado com plasma rico em plaquetas (PRP) para cicatrizes de acne, mostraram resultados superiores no último grupo combinado (microagulhamento PRP). Infere-se que resultados foram produzidos pelos efeitos combinados de fatores de crescimento desencadeados pelas microlesões cutâneas de microagulhamento, bem como fatores de crescimento contidos no PRP. Os principais ativos associados ao drug delivery nos procedimentos de microagulhamento estão resumidos e apresentados no quadro 3.

Quadro 3. Principais ativos associados ao *drug delivery* nos procedimentos estéticos de microagulhamento.

ATIVOS	FUNÇÃO
Vitamina A (Retinol)	Protege a pele contra a degradação do colágeno e aumenta sua síntese; promove renovação celular da pele; diminui imperfeições e manchas; possui função de regulação no crescimento e na atividade das células epiteliais; favorece a síntese de glicosaminoglicanas (GAG) e, portanto, a hidratação da pele.
Vitamina C (Ácido ascórbico)	Estimula a formação de colágeno através da biossíntese de fibras colágenas; é um cofator fundamental na hidroxilação da prolina e lisina, aminoácidos essenciais para estrutura, manutenção e função do colágeno; reduz a síntese de melanina; é um poderoso antioxidante que aumenta os níveis de RNA mensageiro pró-colágeno tipo I e III.
Vitamina E (Tocoferol)	É um antioxidante lipossolúvel; reduz a ação da enzima metaloproteinase responsável pela degradação das fibras colágenas.
Nicotinamida (Vitamina B3)	É um ativo multifuncional que aumenta a hidratação da pele e a síntese de queratina; estimula proteínas filagrina e involucrina, que são de extrema importância para a barreira epidérmica; estimula a síntese de colágeno; reduz lesões causadas pela acne melhorando a aparência da pele e regula a produção sebácea; possui efeito despigmentante decorrente da capacidade de inibir a transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos.
Vitamina B5	Age como hidratante, melhorando a hidratação do estrato córneo, reduzindo a perda de água transepidérmica mantendo a pele macia e elástica.

Manganês	É essencial para a assimilação do mecanismo dos glucídios e lipídeos. Atua na proteção da barreira lipídica e controla a elaboração de várias enzimas para o metabolismo da vitamina B1 e B3 e vitamina C.
Silício	Atua na manutenção e na conservação da estrutura da derme; promove uma recuperação dos tecidos danificados.
Zinco	É fundamental para a oxigenação celular e reconstituição da membrana celular; protege os ácidos nucleicos (RNA-DNA) das células e ao mesmo tempo garante integridade molecular.
Ácido Hialurônico	É uma glicosaminoglicana que mantem a pele em equilíbrio; alta capacidade de atrair e manter grandes quantidades de água na pele, aumenta a hidratação superficial e profunda; cicatrizante; resedificante; antioxidante.
Fatores de Crescimento	São produzidos naturalmente pelas células responsáveis pela comunicação celular;

Fonte: Adaptado de Negrão (2017)[10].

Um ensaio controlado investigando o tratamento do melasma foi conduzido entre 20 indivíduos que receberam tratamento facial; um lado tinha microagulhas combinado com um soro despigmentante e o outro lado tinha o soro sozinho. Os resultados deste estudo mostraram uma redução estatisticamente significativa na área de melasma e pontuação do índice de gravidade no lado do tratamento combinado em comparação com o lado tratado apenas com o soro[3].

Segundo Bernardi e Ognibeni (2019)[19] o uso do microagulhamento isolado e do microagulhamento com fator de crescimento insulínico, com intervalo de 30 dias entre as aplicações, resultou na redução de rugas finas nas regiões periorbital, frontal e sulco nasogeniano nos participantes do estudo. Os microcanais provocados pelo dermaroller facilitam a absorção dos ativos, aumentando assim a penetração de moléculas maiores em até 80%, potencializando os resultados do procedimento.

Estudo controlado e assistido no tratamento de rejuvenescimento da face anterior da pele do tórax, foram incluídas neste estudo 22 mulheres com a faixa etária de 55 anos fototipo de Fitzpatrick de I a IV16 e escala de envelhecimento de Glogau 2 a 4. Foi feito um acompanhamento de três meses com 30 dias de intervalo. A avaliação da eficácia clínica demonstrou melhora significativa em 100% das pacientes tratadas. A análise estatística mostrou melhora de 28% no rejuvenescimento global da pele da região anterior do tórax[20].

Cuidados na aplicação do microagulhamento

Segundo Negrão (2017)[10] a aplicação do microagulhamento poderá ser realizada com ou sem anestésico. É imprescindível higienizar a área com clorexidina alcoólica. Verificar o tamanho da agulha perante o distúrbio estético a ser tratado. Ele ainda afirma que a periodicidade também será proporcional ao tamanho das agulhas utilizadas para o procedimento, ou seja, quanto maior a agulha, maior será o espaço entre as aplicações. Em média, o intervalo seria de 30 dias, porém pode-se dar um espaço de 45 a 60 dias.

A profundidade de penetração das agulhas é determinada pelo profissional, dependendo da área específica e da espessura da pele a ser tratada, com agulhas mais profundas para pele grossa e menor profundidade para pele fina ou delicada, como a área periorbital[3].

A utilização da forma correta do roller é com o posicionamento entre os dedos indicador e polegar, para melhor controle da força exercida com o polegar, com o uso de uma pressão moderada para uma melhor eficácia. Observou-se que o emprego de uma força maior que a necessária pode levar a danos em estruturas anatômicas mais profundas, com um resultado menor que o esperado, bem como causar nos pacientes uma dor incômoda no tratamento[5,6]. O trauma feito pela agulha deve atingir a profundidade na pele de 1 a 3 mm, preservando a epiderme, causando edema na área tratada e hemostasia praticamente imediata[5,6].

Na primeira semana do tratamento com o microagulhamento, recomenda-se cobrir a área tratada com uma camada muito fina de uma pomada oclusiva que contenha vitaminas A e D. Não expor as áreas tratadas ao sol por dez dias e, posteriormente, usar um protetor solar com um elevado fator de proteção. Esperar dois ou três dias para a aplicação de maquiagem[5,6,8,21].

A técnica de microagulhamento proporciona resultados satisfatórios em disfunções estéticas, auxiliando no rejuvenescimento cutâneo, melhora nas cicatrizes de acne, clareamento de manchas, melhorando a circulação da área tratada bem como o aspecto geral do tecido. O número de sessões varia de acordo com a disfunção tratada e o caso clínico de cada paciente[21].

A vantagem do microagulhamento é que é feito em consultório, tem custo baixo, é bem tolerado, com período curto de recuperação e com pouca dor. A expectativa é de melhora após primeira sessão dependendo do tamanho da agulha[8].

Efeitos adversos e complicações

Para McCrudden e colaboradores (2015)[22] os efeitos potenciais de longo prazo da aplicação de microagulhamento ou

mesmo da aplicação repetida de microagulhamento na pele são atualmente desconhecidos. Como acontece com qualquer nova tecnologia, o uso inadequado pode causar problemas. Com referência específica aos dispositivos de microagulhamento, foram relatados três casos de hipersensibilidade alérgica granulomatosa e sistêmica em pacientes do sexo feminino, após a aplicação de um produto tópico não estéril, em todos os três casos. Os efeitos colaterais deletérios testemunhados foram determinados como sendo devidos à tatuagem intradérmica inadequada da pele com produtos tópicos antigênicos. O uso combinado desses produtos tópicos com aplicação microagulhamento não é licenciado, e, portanto, a entrega artificialmente aprimorada desses produtos para a derme, neste relato, resultou nas reações de hipersensibilidade observadas. Em todos os casos, a recuperação total ou parcial foi alcançada após tratamentos com corticosteroides ou tetraciclina[22].

Segundo Lisa (2017)[23] estudos *in vitro* demonstraram que há uma passagem transdérmica de microrganismos através dos microporos após o microagulhamento, mas não há risco aumentado de infecção quando o microagulhamento é realizado com medidas higiênicas padrão, como um dispositivo estéril e desinfecção da pele. Até mostrou menos contaminação em comparação com agulhas intradérmicas.

De acordo com Negrão (2017)[10], as complicações devido ao microagulhamento podem acontecer por fatores diversos: escolha do equipamento é importante sempre observar se o dispositivo tem liberação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), execução inadequada, uso de substância com potencial alergênico, má associação terapêutica, entre outros. Algumas reações, no entanto, são inerentes à técnica como: sangramento durante a sessão, hiperemia, dor local, descamação e edema. São características de qualquer processo inflamatório. Poderá haver também marcas de arranhões quando o equipamento for arrastado ou se o paciente se movimentar muito durante o procedimento. A hipercromia pós inflamatória ocorrerá caso haja exposição solar. A pele também poderá liberar exsudato seroso logo após a aplicação e depois cessa.

De acordo com Lisa (2017)[23] esses eventos ilustram que, embora a microagulhamento seja uma opção terapêutica simples e minimamente invasiva, são necessárias diretrizes claras e baseadas em evidências para evitar esses efeitos colaterais ou complicações indesejadas.

Conclusão

O microagulhamento é um tratamento estético seguro, minimamente invasivo e eficaz para variadas condições dermatológicas, incluindo acne e outras cicatrizes, rítides e estrias cutâneas. Dada a sua rápida recuperação pós-tratamento conveniente, perfil de efeitos colaterais limitado e resultados clínicos significativos, o microagulhamento é uma valiosa alternativa a procedimentos estéticos mais invasivos.

Por meio das micro lesões cutâneas, causadas pelo deslizamento das agulhas, ocorre um grande aumento da permeação de ativos potencializadores e uma significante produção de colágeno e elastina sem causar grandes danos a pele, apresentando uma cicatrização rápida se comparada a outros tratamentos estéticos.

O uso de tecnologias de rolos com microagulhas para facilitar a entrega eficiente de produtos farmacêuticos na derme, resulta da ruptura de células do estrato córneo, reduzindo as funções desta barreira principal da pele, causando um aumento na absorção de compostos ativos farmacológicos, transdermicamente, estimulando, desta forma, uma maior produção de colágeno e elastina.

Referências

1. Bergmann CLMS, Lunardelli A. Uso de microagulhamento e ácido retinóico para o tratamento de melasma. Revista Brasileira de Estética. 2018;6(3):78-88.
2. El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Hossam A. Combining microneedling with other minimally invasive procedures for facial rejuvenation: a split-face comparative study. Int j dermatol. 2018;57(11):1324-1334.
3. Alessa D, Bloom J D. Microneedling Options for Skin Rejuvenation, Including Non–temperature controlled Fractional Microneedle Radiofrequency Treatments. Facial Plast Surg Clin. 2020;28(1):1-7.
4. Gold MH, Biron J, Thompson B. Randomized, single-blinded, crossover study of a novel wound dressing vs current clinical practice after percutaneous collagen induction therapy. J Cosmet Dermatol. 2019;18(2):524-529.
   Gupta J, Gill HS, Andrews SN, Prausnitz MR. Kinetics of skin resealing after insertion of microneedles in human subjects. J Control Release. 2011;154(2):148-155. DOI: 10.1016 / j. jconrel.2011.05.021.
5. Lima EVA, Lima MA, Takano D. Microneedling experimental study and classification of the resulting injury. Surg Cosmet Dermatol. 2013;5(2):110-4.
6. Iosifidis C, Goutos I. Percutaneous collagen induction (microneedling) for the management of non-atrophic scars: literature review. Scars, Burns & Healing, 2019;5:1-11.
7. Aust MC. et al. Percutaneous collagen induction: minimally invasive skin rejuvenation without risk of hyperpigmentation-fact or fiction? Plastic and Reconstructive Surgery. 2008;122(5):1553-1563.
8. Fabbrocini G, et al. Skin needling in the treatment of the aging neck. SKINmed. 2011;9(6):347-351.

9. Negrão MMC. Microagulhamento bases fisiológicas e práticas. CR8 Editora, 2ª edição; São Paulo, 2017.
10. Bastos LC, Nascimento TL, Pereira L. Aplicabilidade do microagulhamento associado a vitamina C para rejuvenescimento facial. Revista Saúde em Foco. 2019;11:1045-1069.
11. Albano RPS, Pereira LP, Assis IB. Microagulhamento – a terapia que induz a produção de colágeno – revisão de literatura, Revista Saúde em Foco. 2018;10:455473.
12. Fernandes D, Signorini M. Combating photoaging with percutaneous collagen induction. Clin Dermatol. 2008;26(2):192-199.
13. Majid I. Microneedle therapy in atrophic facial scars: an objective assessment. Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery. 2009;2(1):26-30.
Liebl H, Kloth LC. Skin Cell Proliferation stimulated by microneedles. J Am Coll Wound Spec. 2012;4(1):2-6.
14. Auster TS, Yili MK. Microneedling of Scars: A Large Prospective Study with Long-Term Follow-U. Plast Reconstr Surg. Milan, Italy. 2019;145(5):1341-1349.
El-Domyati et al. Microneedling Therapy for Atrophic Acne Scars - An Objective Evolution. J Clin Aesthet Dermatol. 2015;8(7):36-42.
15. Aldag C, Teixeira DN, Leventhal PS. Skin rejuvenation using cosmetic products containing growth factors, cytokines and matrikines: A review of the literature. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;9:411–419.
16. Bernardi MN, Ognibeni LCR. Uso do microagulhamento associado a princípios ativos do tratamento de cicatrizes de acne. Revista Uningá, Maringá. 2019;56(4):93-103.
17. Kalil PV, et al. Estudo comparativo, randomizado e duplo-cego do microagulhamento associado ao drug delivery para rejuvenescimento da pele da região anterior do tórax. Surgical & Cosmetic Dermatology. 2015;7(3):211-216, 2015.
18. Piatti IL. Microagulhamento e fatores de crescimento. Revista Personalité, São Paulo.2013;16(8):22-25.
19. Mccrudden TCM, et al. Microneedle applications to improve skin appearance. Exp Dermatology. 2015;24(8):561-566.
20. Lisa R, et. al. Microneedling: Where are we now? A systematic review of the literature. British Journal of Plastic Surgery. 2017;71(1):1-14,2017.

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/ rbmc.v7i18.94

A AÇÃO DE ATIVOS LIPOLÍTICOS NO TRATAMENTO DA LIPODISTROFIA GINOIDE E DA ADIPOSIDADE LOCALIZADA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

The action of lipolytic agents in the treatment of cellulite and localized body fat: a literature review

Karine Aparecida Dias da Silva[1], Maria Vanusa Lopes da Cunha[1], Luciana de Lara Pontes Ferreira[1], Patrícia Luz Almeida Leroy[1], Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho[1,2]

[1] *Universidade Estadual de Goiás – UEG*

[2] *Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás*

Resumo

A lipodistrofia ginoide (celulite) e a adiposidade localizada são tipos de imperfeições estéticas consideradas as principais causas de insatisfação corporal em mulheres. Devido as alterações cutâneas provocadas por estas afecções, bem como, a preocupação atual do ser humano com a imagem corporal, muitas pessoas têm buscado a realização de procedimentos estéticos e cosméticos para manter uma melhor aparência corporal e saúde. Tanto a gordura localizada quanto a celulite apresentam impacto não apenas estético, assim como na qualidade de vida do indivíduo. Descrever os principais mecanismos de ação e efeitos biológicos dos ativos lipolíticos mais utilizados no tratamento da lipodistrofia ginoide e da gordura corporal localizada. Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa. Dentre os tratamentos estéticos satisfatórios para estas afecções destaca-se a aplicação de ativos lipolíticos como as Metilxantinas (cafeína, teofilina, aminofilina, etc.), Isoproterenol, Ioimbina e L-carnitina, os quais ativam vias lipolíticas nas células adiposas do tecido subcutâneo induzindo a redução dos depósitos de gordura cutâneos e melhorando a aparência da pele. Embora algumas substâncias lipolíticas, como o ácido desoxicólico, sejam benéficos para a lise de adipócitos subcutâneos, os profissionais devem estar cientes dos efeitos adversos e riscos envolvidos com o uso das substâncias lipolíticas em tratamentos estéticos para celulite e gordura localizada. O conhecimento da anatomia corporal local, propriedades e efeitos adversos são fundamentais para o tratamento eficiente com agentes lipolíticos.

Palavras-Chave: Ativos lipolíticos; Cosméticos; Celulite; Lipodistrofia ginoide; Adiposidade localizada.

Abstract

Ginoid Lipodystrophy (cellulite) and localized body fat are types of aesthetic imperfections considered the main causes of body dissatisfaction in women. Due to the skin changes caused by these conditions, as well as the current concern of the human being with body image, many people have sought to perform aesthetic and cosmetic procedures to maintain a better body appearance and health. Both localized fat and cellulite have an impact not only aesthetic, but also on the individual's quality of life. To describe the main mechanisms of action and biological effects of the lipolytic actives most used in the treatment of gynoid lipodystrophy and localized adiposity. This study consists of a narrative literature review. Among the satisfactory aesthetic treatments for these conditions, the application of lipolytic actives such as Methylxanthines (caffeine, theophylline, aminophylline, etc.), Isoproterenol, Yohimbine and L-carnitine, which activate lipolytic pathways in the subcutaneous fat cells, inducing reduction of cutaneous fat deposits, improving the appearance of the skin. Ithough some lipolytic substances, such as deoxycholic acid, are beneficial for the lysis of subcutaneous adipocytes, professionals should be aware of the adverse effects and risks involved with the use of lipolytic substances in aesthetic treatments for cellulite and localized fat. Knowledge of local body anatomy, properties and adverse effects is essential for efficient treatment with lipolytic agents.

Keywords: *Microneedling; Rejuvenation; Drug delivery; Percutaneous Collagen Induction.*

Contato para correspondência:
Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho

E-mail:
herminio.sobrinho@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 03/06/2021
Aprovado: 05/07/2021

CC BY NC ND

Introdução

A lipodistrofia ginoide (LG), também conhecida como Fibro Edema Geloide (FEG) ou vulgarmente denominada de celulite e a adiposidade localizada (AL), também denominada de gordura localizada, são disfunções estéticas bastante comuns na população em geral e atingem, principalmente, o gênero feminino; sendo uma das principais causas das queixas de disfunções estéticas em mulheres[1]. No mercado da beleza, constantemente, surgem novos cosméticos voltados para tratamentos estéticos. A indústria da beleza, atenta a essa realidade, tem investido cada vez mais em cosméticos e substâncias contendo ativos lipolíticos para o tratamento dessas alterações inestéticas corporais provocadas pela LG e pela adiposidade localizada. Estas substâncias são utilizadas em terapias estéticas realizadas por profissionais da área da estética e, também, pelos pacientes em regime de Home Care quando comercializadas em formulações de cremes e géis de uso tópico[2,3].

Na atualidade, com a busca do padrão de corpo desejado, os estudos e o avanço da tecnologia vêm crescendo para aquecer o mercado de cosméticos estéticos utilizados para fins de redução da gordura localizada[2]. A demanda por procedimentos estéticos de lipoescultura ou modelagem corporal no tecido adiposo subcutâneo (SAT) rapidamente expandiu na última década. O uso de ativos lipolíticos associados a outros métodos terapêuticos estéticos como, por exemplo, massagens modeladoras e ultrassom têm mostrado resultados bastantes satisfatórios[4].

Mais de 90% das mulheres apresentam preocupações com a aparência corporal em decorrência do desenvolvimento da lipodistrofia ginoide e da gordura localizada corporal. Tanto os cosméticos anunciados comercialmente quanto os agentes farmacológicos tópicos mostraram melhora limitada no tratamento destas disfunções dermatofuncionais. Atualmente, ainda há uma escassez de estudos abordando uso adequado e seguro de substâncias lipolíticas para tratar estas disfunções estéticas.[1,31,36]

Formulações de uso tópico empregadas no tratamento da celulite e da gordura localizada, geralmente, apresentam efeitos tais como a lipólise no tecido adiposo subcutâneo, estimulam a drenagem linfática de substâncias tóxicas, melhoram a microcirculação periférica, reduzem o edema e estimulam a produção de colágeno.[11,36]

Alguns ativos lipolíticos prometem o tratamento estético para a celulite e a gordura localizada; no entanto, há pouca informação científica disponível a respeito dos mecanismos de ação, dos efeitos fisiológicos, das restrições ou contraindicações dessas substâncias[5,6]. Esta falta de informações científicas dificulta o trabalho dos profissionais da estética que buscam avaliar cuidadosamente cada produto de modo a optar pelo uso daqueles que, além de mais eficientes, também representem menor risco à saúde[6].

A mesoterapia é uma técnica bastante utilizada no tratamento da LG e da AL e consiste na injeção local de substâncias lipolíticas e/ou fármacos no tecido subcutâneo com finalidade terapêutica. Através do emprego de agentes lipolíticos, ela é capaz de induzir a lipólise de células do tecido adiposo e provocar a redução de gordura local e dos aspectos da celulite[7]. Dentre os ativos lipolíticos mais utilizados para o tratamento da LG e da AL destacam-se os seguintes: as metilxantinas (cafeína, teofilina, aminofilina, etc.), o retinol, a L-Carnitina, as fosfatidilcolina, o ácido desoxicólico, os agonistas α-adrenérgicos e os agonistas β-adrenérgicos, atuando no aumento do AMPc para promoção do estímulo à enzima proteína quinase em sua forma ativa: a lipase. Ativos com silícios, iodos orgânicos e L-Carnitina também são usados, pois melhoram a circulação e a metabolização de gorduras e estimulam a produção de colágeno[4].

Diante do exposto o objetivo deste estudo foi descrever os principais mecanismos de ação e efeitos biológicos dos ativos lipolíticos mais utilizados no tratamento da LG e da AL.

Métodos

Esta pesquisa é caracterizada como revisão bibliográfica narrativa. Para a busca dos estudos foram utilizadas as bases de dados virtuais: Periódicos da Capes, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e *US National Library of Medicine* (PubMed), utilizando-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou palavras-chave, isolados ou combinados, nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2003 a 2020: *Lipodistrofia ginoide, celulite, adiposidade localizada, gordura localizada, cosméticos, lipolíticos, metilxantinas, cafeína, teofilina, aminofilina, fosfatidilcolina, L-carnitina*.

Foram incluídos artigos com textos completos disponíveis nas bases de dados utilizadas, publicados dentro do período temporal determinado e que apresentaram conteúdos compatíveis com os objetivos propostos. Foram excluídos do estudo os artigos publicados fora do período temporal determinado, os duplicados, os não disponíveis integralmente nas plataformas virtuais e aqueles não condizentes com os objetivos do mesmo. O algoritmo empregado na busca e seleção dos artigos, nesta pesquisa, é apresentado na figura 1, a seguir.

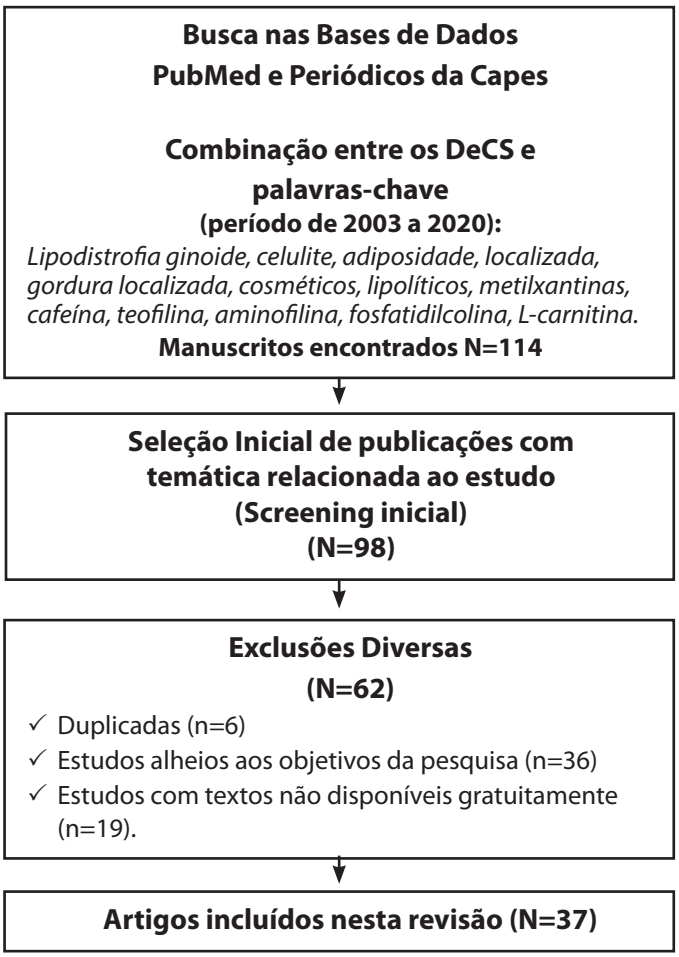


Figura 1. Algoritmo adotado para a busca e seleção de artigos na elaboração desta revisão.

Resultados e Discussão

Adiposidade Localizada (AL) e Lipodistrofia Ginoide (LG)

Segundo Krupek e Costa (2013)[2], a AL e a LG consiste em alterações das células adiposas, ocasionadas pela lipogênese e caracterizadas como distúrbios no metabolismo de lipídeos ou no crescimento anormal de gordura na hipoderme que acomete principalmente quadris, oblíquo, abdome e coxas.

A distribuição corporal do tecido adiposo humano é determinada geneticamente e depende também de fatores nutricionais, idade e sexo[8,9]. O armazenamento de energia através dos adipócitos se dá na forma de triacilgliceróis (TAG). Estas células apresentam seu desenvolvimento e multiplicação durante a infância e adolescência, permanecendo em número constante durante a fase adulta. Possuem enzimas e proteínas reguladoras necessárias para sintetizar ácidos graxos (lipogênese) e estocar TAG em períodos em que a oferta de energia é abundante, e para mobilizá-los pela lipólise quando há restrição calórica e exercício físico. O catabolismo das reservas de gordura, denominado de lipólise, é controlado por hormônios (catecolaminas, glucagon, paratormônio, tirotropina, hormônio melanócito estimulante e adenocorticotropina), citocinas/adipocinas[2,8].

Nos adipócitos da região glútea e coxas, há elevada expressão dos receptores α2 em relação aos receptores β que estão em maior concentração na região abdominal; por isso é mais difícil a redução de medidas nos glúteos e coxas (inibem a lipólise), ao contrário da região abdominal (favorecem a lipólise)[8,10].

O desenvolvimento da LG, pode ser atribuído a alterações estruturais, inflamatórias, morfológicas e bioquímicas no tecido subcutâneo. Os hormônios como o estrogênio também influenciam a formação de celulite, estimulando a lipogênese e inibindo a lipólise e resultando na hipertrofia dos adipócitos. Tal mecanismo pode explicar parcialmente a maior prevalência dessa condição nas mulheres. Outra evidência dessa influência hormonal é o aparecimento da LG na puberdade e sua exacerbação durante a gravidez e amamentação, além da relação com o uso de contraceptivos orais[11,12].

A LG e a AL são tipos de imperfeições estéticas consideradas as principais causas de insatisfação corporal em mulheres. Devido as alterações cutâneas provocadas por estas afecções, bem como, a preocupação atual do ser humano com a imagem corporal, muitas pessoas têm buscado a realização de procedimentos estéticos e cosméticos para manter uma melhor aparência corporal e saúde. Tanto a gordura localizada quanto a celulite apresentam impacto não apenas estético, assim como na qualidade de vida do indivíduo. Um dos tratamentos eficazes para estas disfunções dermatofuncionais é o uso de terapias estéticas com agentes lipolíticos[1,6].

Agentes Lipolíticos

Os princípios ativos lipolíticos, os quais são classificados como cosméticos, têm como compromisso estimular a lipólise do tecido adiposo; ou seja, a degradação dos lipídeos em ácidos graxos e glicerol a fim de serem introduzidos na corrente sanguínea. Na estética a aplicação dos cosméticos/fármacos tem revelado resultados satisfatórios em diversas alterações da pele[1,11].

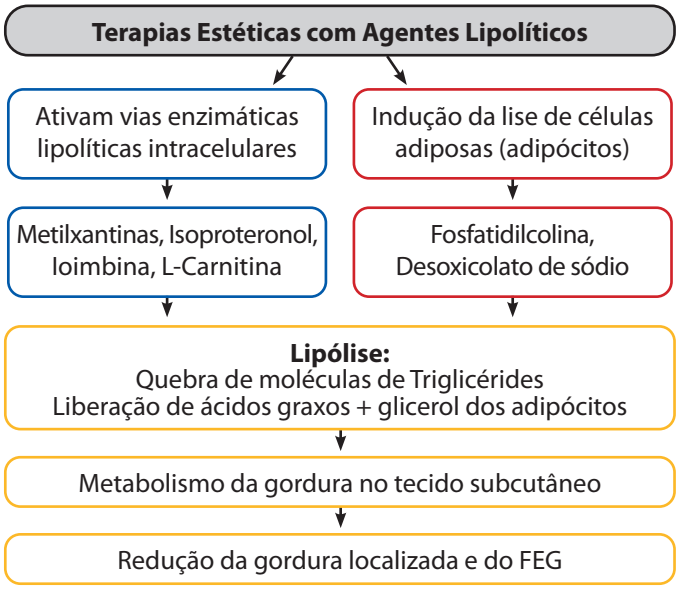
Alguns cosméticos apresentam em sua composição ativos lipolíticos, estes são indutores da lipólise e podem ser eficazes na redução de medidas e, em conjunto com hábitos de vida saudáveis, ajudam a delinear as formas do corpo, melhorando também a aparência da pele[1,11]. Os principais ativos lipolíticos utilizados em tratamentos estéticos para LG e gordura localizada são as metilxantinas como a cafeína, aminofilina, teofilina e teobromina que atuam diretamente no tecido adiposo[13]. Estes ativos lipolíticos atuam nas células adiposas inibindo a

enzima fosfodiesterase, permitindo o aumento da adenosina monofosfato cíclico (AMPc), estimulando a enzima proteinaquinase que irá se converter em triacilglicerollipase ativa, promovendo a hidrólise dos triacilgliceróis[14-16].

As substâncias farmacológicas lipolíticas mais frequentemente utilizadas nas terapias lipolíticas (mesoterapia) são a fosfatidilcolina, desoxicolato de sódio (ácido desoxicólico), isoproterenol, aminofilina, cafeína, L-carnitina[17].

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil) estipulou que os cosméticos à base de cafeína devem ter limite de concentração de 8% e, no caso das demais xantinas, não devem ultrapassar os 4%. Os cosméticos que contêm estas formulações são considerados como de grau de risco 2, segundo a RDC 343/05 da ANVISA[2]. Os principais efeitos das terapias com agentes lipolíticos para o tratamento estético da AL e do LG estão esquematizados na Figura 2.

Figura 2 – Representação esquemática dos principais efeitos do uso dos agentes lipolíticos mais empregados no tratamento estético para a Adiposidade Localizada e o Fibro Edema Geloide (FEG) ou Lipodistrofia ginoide (LG).



Fonte: Dos autores.

Mesoterapia Lipolítica

A mesoterapia, por definição, é um procedimento não cirúrgico e minimamente invasivo para a administração de fármacos/enzimas, que consiste em múltiplas injeções intradérmicas ou subcutâneas[18,36].

Vários agentes lipolíticos empregados na mesoterapia apresentam efeito satisfatório na redução da gordura subcutânea e na melhora do contorno corporal. Porém há pouquíssimos estudos na literatura que suportem a sua segurança e eficácia para este fim. Ainda é necessário entender o que acontece com o metabolismo do indivíduo diante da inflamação local gerada pelo uso de alguns agentes lipolíticos (Ex.: desoxicolato de sódio e fosfatidilcolina) e o que acontece com o conteúdo intracelular liberado dos adipócitos (por exemplo, triglicerídeos e adipocinas) a curto e longo prazo, se eles ficam restritos ao tecido ou circulam pelo organismo e como afetam o metabolismo de outros órgãos[19]. Estas substâncias lipolíticas são capazes de diminuir a camada de gordura em regiões corporais como o abdômen, pálpebra inferior, pescoço, glúteo ou coxas[19,20].

Existem pelo menos três mecanismos gerais pelos quais a lipólise pode ser aumentada: inibição da fosfodiesterase ou do receptor de adenosina; ativação do receptor β-adrenérgico ou inibição do receptor α-2. Estes mecanismos embasam a mesoterapia lipolítica. Além da estimulação lipolítica para aumento de lipólise[21] outro mecanismo pode ser utilizado para lipólise: a destruição de células adiposas utilizando-se um detergente (mesoterapia ablativa). Esta técnica é geralmente realizada usando-se substâncias como fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio[19,21].

O procedimento básico de aplicação das injeções de intradérmicas é variável em muitos estudos, pois não existe um padrão metodológico. Em comum, existe em injeções intradérmicas ou subcutâneas de um fármaco ou de uma mistura de vários produtos, a chamada melange. As injeções podem ser introduzidas com agulha e seringa ou por pistolas obedecendo aos ângulos de 90°, 60°, 45° e 30° em uma profundidade máxima de 4mm com distâncias entre elas variáveis de 1cm (no mínimo) até 4 cm (no máximo) entre si, com periocidade semanal ou mensal e um número de sessões que pode variar de quatro a dez[22].

Embora o ácido desoxicólico seja benéfico para a lise de adipócitos do tecido adiposo subcutâneo, os profissionais devem estar cientes dos efeitos adversos e riscos envolvidos com o uso dessa substância. O conhecimento da anatomia local, propriedades e efeitos adversos são fundamentais para tratamento com o ácido desoxicólico.[21,37]

Os principais tipos de substâncias lipolíticas utilizadas em procedimentos estéticos de mesoterapia são apresentados a seguir, na tabela 1, com a síntese dos seus respectivos mecanismos de ação e efeitos biológicos.

Quadro 1 - Principais tipos de substâncias lipolíticas utilizadas em procedimentos estéticos de mesoterapia

Agente Lipolítico	Mecanismo de ação	Efeito biológico	Referências
Ácido desoxicólico ou Desoxicolato de sódio	Atua como um detergente para solubilizar a fosfatidilcolina. Emulsifica gorduras. Na forma de cristais (monômeros) causa danos e lise celular.	Induz lesão celular e processo inflamatório local o qual estimula a fagocitose de células mortas e lipídios. Mobiliza gorduras liberadas dos adipócitos. Induz redução da gordura tecidual local.	JAYASINGHE et al, 2013 (7); BROWN, 2006 (23).
Fosfatidilcolina	Atua como um detergente capaz de promover destruição das células adiposas. Emulsifica gorduras. Auxilia no transporte de triglicérides das células danificadas. Usada em associação com o desoxicolato de sódio.	Estimula processo inflamatório local e necrose de adipócitos, induzindo a fagocitose de células mortas e lipídios. Mobiliza gorduras liberadas dos adipócitos. Induz redução da gordura tecidual local.	JAYASINGHE et al., 2013 (7). BROWN, 2006 (23); GUTIERREZ & GREENWAY, 2011 (24).
Aminofilina	É um inibidor da fosfodiesterase e um bloqueador não seletivo do receptor de adenosina. A inibição da fosfodiesterase faz com que os níveis de AMPc aumentem ao inibir sua degradação. Um receptor de adenosina bloqueado impede que ela iniba a adenilato ciclase por meio de proteínas G inibitórias. Ativa proteína quinase A, a qual estimula a lipase hormônio sensível a degradar triglicérides dentro dos adipócitos.	Impede a inibição da adenilato ciclase. Melhora a circulação sanguínea local e estimula a degradação de triglicérides no interior dos adipócitos. Induz redução da gordura tecidual local.	JAYASINGHE et al, 2013 (7). CARUSO et al., 2008 (25).
Isoproterenol/ Forscolina	É um estimulador β-adrenérgico. Aumenta a atividade da Adenilato ciclase ou inibem a degradação do AMPc, este ativa a proteína quinase A, a qual aumenta a atividade da lipase hormônio sensível, resultando na degradação de triglicérides intracelular.	Aumenta a atividade da adenilato ciclase estimulando a degradação de triglicérides e redução da gordura tecidual local.	JAYASINGHE et al., 2013 (7). MATARASSO & PFEIFER, 2005 (26).
Ioimbina	Atua bloqueando, preferencialmente, os receptores α2-adrenérgicos, o que impede a inibição da adenilato ciclase via proteínas G inibitórias.	Estimula o aumento do fluxo sanguíneo periférico, melhora a circulação sanguínea tecidual.	JAYASINGHE et al., 2013 (7).

O uso de agentes lipolíticos em terapias estéticas para LG e AL

A combinação dos ativos lipolíticos com outra modalidade de tratamento como a mesoterapia, tem demonstrado maior eficácia tanto na redução das circunferências corporais em relação ao tecido adiposo quanto na melhoria na aparência da pele em relação a LG[11,36].

Em um estudo realizado por Hebert (2016)[27] e colaboradores, uma voluntária foi avaliada por meio da adipometria e da foto documentação após 5 sessões empregando cosmético com cafeína na fórmula e observou-se uma redução de 2mm a 3cm nas dobras cutâneas abdominais e supra ilíaca. Nas sessões com duração de 50 minutos foram empregadas também recursos como a manta térmica, ultrassom, drenagem linfática manual, vacuoterapia, eletrolipólise e galvanização de grande superfície, sugerindo que a diversidade de recursos utilizados tenha atuado de forma benéfica nesse caso.

Em estudo realizado por Hexsel et al (2003)[28], aplicações subcutâneas de fosfatidilcolina (250 mg/ml) foram efetuadas em 205 pacientes, estando o princípio ativo puro ou dissolvido em solução salina, dependendo da extensão da área tratada. A profundidade das aplicações foi de 1 a 2 cm, sendo aplicado

Agente Lipolítico	Forma de Administração	Mecanismo de Ação	Resultados	Referências
Cafeína	Tópica e/ou Oral	Atua inibindo a fosfodiesterase e como competidor dos receptores de adenosina, aumentando os níveis de AMPc, que ativa as lipases hormônios sensíveis, promovendo a lipólise no tecido adiposo.	A aplicação tópica de cafeína a 5% em um gel de hidroxietilcelulose ativa a lipase hormônio sensível no tecido subcutâneo da pele induzindo lipólise em adipócitos.	DUNCAN et al, 2007 (15); PIRES-DE-CAMPOS et al, 2008 (32); VELASCO et al, 2008 (33).
Retinol	Tópica	O retinol atua como um antiadipogênico por inibir a diferenciação dos pré-adipócitos, através da redução do gene ob.	A vitamina A, de acordo com a Anvisa pode ser utilizada em preparações cosméticas na concentração máxima de 10.000 UI quando na forma de Retinol e Palmitato de retinila, devendo ser especificado o teor da substância ativa na formulação, e em concentração máxima de 0,05% quando na forma de Retinaldeído.	RAWLINGS, 2006 (14).
L-carnitina	Tópica	A L-carnitina atua aumentando a transferência dos ácidos graxos para- o interior das mitocôndrias; assim eles podem ser oxidados pela adenosina trifosfato.	Não há comprovação científica referente aos resultados com o uso de cosmético à base do ativo L-cartinina.	KEDE; SABATOVICH, 2009 (34); RIBEIRO, 2010 (16).
Extrato de Gelidium	Tópica	O extrato de Gelidium atua como sinalizador para os receptores dos adipócitos, estimulando a lipólise.	Em concentração de 2,5 a 5%, o extrato apresentou efeitos comparáveis ao da cafeína e teofilina; e por aplicação tópica de pomada contendo 5% do extrato por quatro semanas na região das coxas, 10 dos 16 sujeitos participantes apresentaram redução de 0,2 mm a 1 cm na espessura do tecido adiposo.	BRIAND, 2003 (35).
Fosfatidilcolina	Injetável (Mesoterapia)	Atua como um detergente capaz de promover destruição das células adiposas. Emulsifica gorduras. Auxilia no transporte de triglicérides das células danificadas. Usada em associação com o desoxicolato de sódio.	Foram realizadas de 1 a 5 sessões com intervalo de 15 dias; e, após 24 a 48 horas da aplicação, o local apresentava edema severo, eritema e calor localizado. Com as aplicações, a grande maioria dos pacientes apresentaram redução da espessura e dimensão do tecido subcutâneo.	HEXSEL et al., 2003 (28).
Agonistas Beta-Adrenérgicos (Aminofilina)	Aminofilina (Tópico)	Aumenta a atividade da Adenilato ciclase ou inibem a degradação do AMPc, este ativa a proteína quinase A, a qual aumenta a atividade da lipase hormônio sensível, resultando na degradação de triglicérides intracelular.	Estudo em humanos com aplicação de creme de aminofilina a 0,5% na região da cintura/quadril de 25 pessoas de meia idade demonstrou perda da circunferência da cintura de 5 cm em relação ao grupo controle que não usou a aminofilina, durante 12 semanas de tratamento associado a um programa de dieta.	CARUSO et al, 2007 (25).
Antagonistas Alfa-Adrenérgicos (Ioimbina)	Ioimbina (Tópico)	Inibem os receptores α-adrenérgicos expressos nos adipócitos. Impede a inibição da adenilato ciclase via proteínas G inibitórias. Aumenta a atividade da lipase hormônio sensível, resultando na degradação de triglicérides intracelular.	Um estudo humano usando pomada de ioimbina na coxa demonstrou uma diminuição 0,75/ 0,35 cm maior na circunferência de a coxa tratada em comparação com a coxa de controle tratada com base em pomada, mas os resultados não foram estatisticamente significativos devido ao pequeno tamanho da amostra.	JAYASINGHE et al., 2013 (7).

Quadro 2 - Resultados da utilização de ativos lipolíticos empregados em tratamentos estéticos para Lipodistrofia ginoide (Celulite) e Adiposidade Localizada (AL).

0,2 ml em cada ponto, com distância de 2 cm entre os mesmos. Em cada sessão o volume máximo de aplicação foi de 10 ml de produto. Foram realizadas de 1 a 5 sessões com intervalo de 15 dias e, após 24 a 48 horas da aplicação, o local apresentava edema severo, eritema e calor localizado. Com as aplicações, a grande maioria dos pacientes apresentaram redução da espessura e dimensão do tecido subcutâneo; porém, os autores acreditam serem necessários mais estudos que atestem a segurança da droga, apesar da mesma não ter apresentado hepatotoxicidade ou causado alterações no metabolismo lipídico nas doses usadas.

A combinação da fosfatidilcolina (2,5-5,0%) com o desoxicolato de sódio (2, 5-4, 7%), administrados por via subcutânea, induzem a lise dos adipócitos e a consequente perda, considerada de leve a moderada do tecido adiposo na região corporal tratada[29,30].

Rotunda e colaboradores (2009)[30] realizaram tratamentos com desoxicolato injetável em mais de 42 voluntários e observaram principalmente edema, eritema, dor, ardor ou sensibilidade no local de aplicação; outros efeitos foram dormência, sensação de aperto, prurido e equimoses. A grande maioria dos efeitos colaterais foram classificados de leves a moderados. Duncan e Chubaty (2006)[31] realizaram estudo com 75 pessoas e, a partir dos efeitos colaterais analisados em parte dos voluntários, concluíram que estes foram transitórios e não afetaram o resultado final, não apresentando qualquer tipo de complicação, perdurando durante vários dias após as injeções e diminuindo gradualmente ao longo de 2 semanas.

Pela falta de estudos clínicos que mostrem a eficácia e segurança de sua aplicação intradérmica, a ANVISA proibiu a importação, distribuição e comércio em todo o território nacional de produtos injetáveis e manipulação de preparações estéreis injetáveis de pequeno volume para fins estéticos que contenham a substância. Com isso passou-se a utilizá-la em cosméticos de aplicação tópica; e, como tem estrutura anfifílica, acredita-se que possa chegar facilmente às camadas mais profundas da pele; mas, como o uso é recente, ainda não tem eficácia comprovada[16]. Os resultados de alguns estudos demonstrando a utilização de ativos lipolíticos empregados em tratamentos estéticos para LG e AL são apresentados na Tabela 2, a seguir.

Conclusão

A gordura localizada e a lipodistrofia ginoide são as disfunções estéticas mais comuns e que mais incomodam as mulheres, apresentando alto impacto psicológico e afetando a qualidade de vida dos pacientes.

Os resultados encontrados mostram que o uso correto dos ativos lipolíticos em formulações cosméticas, independente da forma de administração (tópica ou intradérmica), resultam em uma melhora significativa das áreas tratadas, uma vez que promove a lipólise das células adiposas e, consequentemente, a redução do tecido adiposo. Foi observado, também, que para um melhor resultado é necessário aliar o uso das metilxantinas a outros procedimentos estéticos como massagem e ultrassom.

A mesoterapia é capaz de causar redução de gordura local e melhora do aspecto da celulite por dois mecanismos distintos: ablação de gordura e estimulação lipolítica. Os estudos nos quais esta revisão foi baseada são relativamente poucos e muitos eram limitados por pequenos tamanhos de amostra. Devido ao crescente uso off-label de mesoterapia cosmética, uma maior ênfase deve ser dada em estudos para demonstrar a segurança e eficácia necessárias para a aprovação de certos agentes lipolíticos pela ANVISA e posterior uso off-label deve ser limitado até que a aprovação da ANVISA seja obtida.

Porém, observou-se uma carência de estudos científicos que comprovem a eficácia de alguns ativos como, por exemplo, agonistas beta e alfa-adrenérgicos e L-carnitina. Sendo que muitos ativos ainda têm os mecanismos de ação e efeitos fisiológicos pouco esclarecidos, apesar de serem comercializados e usados normalmente, sem restrições.

Portanto, precisam ser realizados novos estudos envolvendo o uso de agentes lipolíticos no tratamento estético da LG e da adiposidade localizada com maior número de pacientes para se estabelecer claramente quais tratamentos realmente mostram eficácia; evitando, assim, o gasto de recursos desnecessários, tempo e expectativas dos pacientes com outros tratamentos que não são eficientes.

Referências

1. Christensen MS. A successful topical therapy for cellulite. Surg Cosmet Dermatol. 2014;6(4):349-353.
2. Krupek T, Mareze-Costa CE. Mecanismo de ação de compostos utilizados na cosmética para o tratamento da gordura localizada e da celulite. Revista Saúde e Pesquisa. 2013;5(3):555-566.
3. Torres KA, Ferreira LA. Ativos cosméticos para o tratamento da lipodistrofia ginoide e adiposidade localizada: estudo teórico. Revista Psicologia e Saúde em Debate, Patos de Minas, v. 3, n. 2, 2017.
4. Santos IM, et al. Hidrolipodistrofia ginoide: aspectos gerais e metodologias de avaliação da eficácia. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde. 2011;36(2):85-94.
5. Mello D, Kunzler DK, Farah M. A cafeína e seu efeito ergogênico. Revista Brasileira de Nutrição Esportiva.

2007;1(2):30-37.
6. Borges FS. 2ª. ed. Dermatofuncional: Modalidades Terapêuticas nas Disfunções Estéticas. São Paulo, Editora Phorte, 2010.
7. Jayasinghe S, et al. Mesotherapy for local fat reduction. Obes Rev. 2013;14(10):780-791.
8. Watanabe E, Piazza FC, Paula VB. Tratamentos para gordura localizada: uma análise dos recursos da cosmetologia e estética. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Tecnologia em Cosmetologia e Estética da Universidade do Vale do Itajaí. 2010. Disponível em: <http://siaibib01.univali.br/pdf/Luize%20Guimar%C3%A3es%20de%20Geus,%20Milena%20Flora%20da%20Silva.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2020.
9. Lofeu GM, et al. Atuação da radiofrequência na gordura localizada no abdômen: revisão de literatura. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações. 2015;13(1):571-581.
10. Fonseca-Alaniz MH, et al. Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(2):1-8.
11. Hexsel D, Soirefmann M. Cosmeceuticals for cellulite. Semin Cutan Med Surg. 2011;30(3):167–70.
12. Lupi O, et al. Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. J Cosmet Dermatol. 2007;6(2):102-107.
13. Guirro E, Guirro R. Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recursos, patologias. 3. ed. São Paulo, SP, Editora Manole, 2007.
14. Rawlings AV. Cellulite and its treatment. Int J Cosmetic Sci. 2006;28(3):175-190.
15. Duncan RE, et al. Regulation of lipolysis in adipocytes. Annu Rev Nutri. 2007;27: 79-101.
16. Ribeiro C. Cosmetologia aplicada à dermoestética. 2ª. ed. São Paulo, SP, Editora Pharmabooks, 2010.
17. Park SH, et al. Effectiveness of mesotherapy on body contouring. Plast Reconstr Surg. 2008;121:179e-185e.
18. Rotunda AM, Avram MM, Avram AS. Cellulite: Is there a role for injectables? J Cosmet Laser Ther. 2005;7:147-154.
19. Walker P, Lee D. A phase 1 pharmacokinetic study of ATX-101: serum lipids and adipokines following synthetic deoxycholic acid injections. J Cosmet Dermatol. 2015;14(1):33-39. DOI: 10.1111/jocd.12122.
20. Doerr TD. Lipoplasty of the face and neck. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;15:228-32.
21. Vanzin SB, Camargo CP. Entendendo ativos coadjuvantes no tratamento da celulite e gordura localizada. Entendendo cosmecêuticos: diagnósticos e tratamentos. 2ª. ed. São Paulo, Editora Santos, p. 299, 2011.
22. Maya V. Mesotherapy. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007;73:60 – 62, 2007.
23. Brown SA. The science of mesotherapy: chemical anarchy. Aesthet Surg. 2006;26:95–98.
24. Gutierrez B, Greenway F. Mesotherapy Solutions for Induting Lipolysis and Treating Cellulite Aesthetic Medicine. Springer, New York, p. 255, 2011.
25. Caruso MK, et al. An evaluation of mesotherapy solutions for inducing lipolysis and treating cellulite. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008;61:1321-1324.
26. Matarasso A, Pfeifer TM. Mesotherapy for body contouring. Plast Reconstr Surg. 2005;115:1420–1424.
27. Herreros FO, Moraes AM, Velho PE. Mesotherapy: a bibliographical review. An Bras Dermatol. 2011;86(1):96-101.
28. Hexel D, et al. Phosphatidylcholine in treatment of localized fat. J Drugs Dermatol. 2003;2(5):511-518.
29. ROTUNDA, A.M.; KOLODNEY, M.S. Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: Historical clarification and review. Dermatologic Surgery. 2006;32(4): 465-480.
30. Rotunda AM, et al. Randomized double-blind clinical trial of subcutaneously injected deoxycholate versus a phosphatidylcholine– deoxycholate combination for the reduction of submental fat. Dermatol. Surg. 2009;35(1):792-803.
31. Duncan D, et al. Refinement of technique in injection lipolysis based on scientific studies and clinical evaluation. Clinics in Plastic Surgery [s.l.]. 2009;36(2):195-209.
32. Pires-de-Campos MS, et al. The effect of topical caffeine on the morphology of swine hypodermis as measured by ultrasound. J Cosmet Dermatol. 2008;7:232–237.
33. Velasco MV, et al. Effects of caffeine and siloxanetriol alginate caffeine, as anticellulite agents, on fatty tissue: histological evaluation. J Cosmet Dermatol. 2008;7:23–29.
34. Kede MP, Sabatovich O. Dermatologia Estética. 2ª. ed. São Paulo, SP, Editora Atheneu, 2009.
35. Briand X. Substâncias ativas derivadas de algas. Revista Cosmetics e Toiletries. 2003;15:55-61.
36. Davis DS, Boen M, Fabi SG. Cellulite: Patient Selection and Combination Treatments for Optimal Results-A Review and Our Experience. Dermatol Surg. 2019;45(9):1171-1184.

37. Farina GA, et al. Deoxycholic acid in the submental fat reduction: A review of properties, adverse effects, and complications. J Cosmet Dermatol. 2020;19:2497–2504.

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/rbmc.v7i18.96

O USO DE CANABIDIOL COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

The use of cannabidiol as complementary therapy in autistic spectrum disorder

Isabela Castro Pereira[1], Pedro Henrique Alves Tertuliano[1], Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho[1,2]

[1] *Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás*

[2] *Universidade Estadual de Goiás – UEG*

Resumo

Embora não haja evidências claras sobre as causas do Transtorno do Espectro Autista (TEA), sua incidência tem aumentado mundialmente de modo significativo. Atualmente é considerada uma patologia crônica e complexa do neurodesenvolvimento, resultante de disfunção cerebral de etiologia multifatorial desconhecida, o que sempre dificultou a identificação de sua etiologia em cada paciente. Dessa forma, o tratamento priorizado é sintomático e o Canabidiol (CBD) se apresenta como uma terapia complementar que obteve performance positiva no controle do TEA em ensaios clínicos e laboratoriais. O objetivo deste estudo foi descrever o uso do Canabidiol como terapia complementar para os sintomas do TEA. Esta pesquisa se caracteriza como uma revisão bibliográfica narrativa. Ainda que os canabinoides têm apresentado resultados promissores nos efeitos de alguns sintomas comportamentais do TEA, como por exemplo distúrbios do sono, convulsões e hiperatividade, a influência sobre os sintomas essenciais, como a deficiência de comunicação social, interesses restritos e estereotípicos, a etiopatogenia do TEA ainda permanece desconhecida. Embora os canabinoides (*Cannabis* medicinal) se apresentem promissores no tratamento dos principais sintomas do TEA, recomendações baseadas em evidências são necessárias para garantir a sua segurança e eficácia. Há a necessidade de mais estudos de longo prazo, com amostras homogêneas em termos de idade, uso de medicamentos, nível de funcionamento e presença / ausência de convulsões. Seria de grande importância a escolha de desfechos primários e secundários específicos, com foco no conjunto de sintomas que poderiam se beneficiar do uso de canabinoides.

Palavras-Chave: Transtorno do Espectro Autista; Cannabis; Canabinoides; Canabidiol; Tratamento.

Abstract

Although there is no clear evidence on the causes of Autistic Spectrum Disorder (ASD), its incidence has increased significantly worldwide. Currently, it is considered a chronic and complex neurodevelopmental pathology, resulting from cerebral dysfunction of unknown multifactorial etiology, which has always made it difficult to identify its etiology in each patient. Thus, the priority treatment is symptomatic and Cannabidiol (CBD) presents itself as a complementary therapy that obtained positive performance in the control of ASD in clinical and laboratory trials. The objective of this study was to describe the use of Cannabidiol as a complementary therapy for the symptoms of ASD. This research is characterized as a narrative bibliographic review. Although cannibinoids have shown promising results in the effects of some behavioral symptoms of ASD, such as sleep disorders, seizures and hyperactivity, the influence on essential symptoms, such as deficiency in social communication, restricted and stereotypical interests , remains unknown. Although medical cannabis appears to show promise in addressing core ASD symptoms,evidence-based recommendations are necessary to ensure safety and effectiveness. There is a need for more long-term studies, with homogeneous samples in terms of age, use of medications, level of functioning and presence / absence of seizures. It would be of great importance to choose specific primary and secondary outcomes, focusing on the set of symptoms that could benefit from the use of cannabinoids.

Keywords: Autism spectrum disorder; Cannabis; Cannabinoids; Cannabidiol; Treatment.

Contato para correspondência:
Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho

E-mail:
herminio.sobrinho@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 17/06/2021
Aprovado: 12/07/2021

CC BY NC ND

Introdução

Bleuler em 1911, foi o primeiro a usar a expressão "autismo" para caracterizar a perda do contato com a realidade. No entanto, foi Kanner em 1943 que o definiu, a partir da observação de um grupo de crianças, e constou se tratar de uma inabilidade inata para estabelecer contato afetivo e interpessoal.[1] O transtorno do espectro autista (TEA), usualmente conhecido como autismo, é um distúrbio de desenvolvimento complexo que é definido do parâmetro comportamental, com inúmeras etiologias e vários graus de severidade.[1] O quadro comportamental do TEA é constituído basicamente em quatro manifestações: déficit qualitativo na interação social, déficit na comunicação, padrões de comportamento repetitivos e estereotipados e um repertório restrito de interesses e atividades.[2]

A etiologia do TEA ainda permanece indefinida, por se tratar de um distúrbio complexo e heterogêneo com graus variados de severidade.[3] Um estudo aponta que algumas regiões como a amígdala, os gânglios da base e outras regiões do cérebro como o cerebelo, hipocampo e corpo caloso, podem estar envolvidas no desenvolvimento dos sintomas dessa doença. Entretanto, as deficiências celulares e metabólicas, que são base para o desenvolvimento cerebral anormal, ainda permanecem desconhecidas.[4]

O diagnóstico do TEA permanece clínico, sendo que os critérios atualmente utilizados são aqueles descritos no Manual Estatístico e Diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-V). Esses critérios têm evoluído com o passar dos anos, e na prática o TEA tem sido usado como categoria diagnóstica em indivíduos com déficits na interação social, déficits em linguagem/comunicação e padrões repetitivos do comportamento.[1,5]

Apesar da psicopatologia exigir tratamento farmacológico, não há medicamentos que tratam os principais sintomas do TEA. A terapia comportamental continua sendo a base do tratamento para sintomas de déficits de comunicação, déficits de interação social e comportamento repetitivo. Atualmente, apenas os medicamentos risperidona e aripiprazol são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de qualquer comportamento associado ao TEA, entre eles distúrbios de irritabilidade marcados por agressão e comportamento auto prejudicial.[6]

A planta de *Cannabis* enriquecida com canabidiol (CBD) tem se destacado entre os novos tratamentos complementares para crianças com autismo, visto que tem resultado em muitos benefícios.[7] Preparações medicinais de flores e resina de *Cannabis sativa* têm sido usadas na China desde 2700 a.C. para tratar distúrbios menstruais, gota, reumatismo, malária, prisão de ventre e distração. Mais recentemente, a *Cannabis* tem sido usada para tratar glaucoma, dor, náuseas e vômitos, espasmos musculares, insônia, ansiedade e epilepsia.[8,9]

O CBD pode melhorar vários sintomas do TEA, mesmo em pacientes não epilépticos, com aumento substancial na qualidade de vida tanto para pacientes com TEA quanto para cuidadores.[10]

A literatura ainda é bastante escassa em estudos clínicos abordando o uso da *Cannabis* medicinal enriquecida com Canabidiol (CBD) como terapia complementar para o tratamento do TEA. Diante do exposto, o presente trabalho apresenta como objetivo descrever o uso do CBD como terapia complementar para os principais sintomas do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. Utilizou-se as bases de dados eletrônicas PubMed (US National Library of Medice), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal de Periódicos da Capes. Para a busca de artigos nas bases de dados virtuais foram utilizados descritores ou palavras-chave em língua portuguesa e inglesa, especialmente os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *"Autism Spectrum Disorder, Pathogenesis, Complementary Treatment, Cannabidiol, Cannabis"*. Foram avaliados e selecionados artigos publicados no período do ano 2000 ao ano de 2021. O foco principal desse estudo foi a abordagem do tratamento complementar do TEA com Canabidiol (CBD). Do material pesquisado e encontrado, foram selecionadas as referências encontradas dentro do recorte temporal determinado, os artigos com textos completos, os não duplicados, artigos que apresentaram conteúdos que contribuíram para o cumprimento dos objetivos e da relevância do estudo. Nessa busca, foram excluídos da pesquisa os trabalhos que foram publicados antes do ano de 2000, os duplicados, os não disponíveis com texto completo nas bases de dados utilizadas, bem como aqueles que apresentaram conteúdos que não estavam relacionados aos objetivos desta revisão.

Revisão da literatura sobre os aspectos gerais do Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Embora não haja evidências claras sobre as causas do TEA, sua incidência tem aumentado mundialmente de modo significativo.[11] O estudo dessa doença na infância é especial, visto que é principalmente nessa fase em que o diagnóstico é feito, além de que, quanto antes iniciado o tratamento, melhor o prognóstico.

Os sintomas do TEA costumam ser reconhecidos durante o segundo ano de vida, embora já possam ser percebidos antes dos 12 meses de idade, como em casos em que há graves

Figura 1. Algoritmo adotado para a busca e seleção de artigos na elaboração desta revisão.

atrasos de desenvolvimento. Inicialmente esses sintomas são identificados devido aos atrasos precoces do desenvolvimento ou perdas de habilidades sociais ou linguísticas.[12]

Em geral, aqueles de prejuízo menores podem ser mais capazes de manter sua independência ao exercerem atividades como trabalho na fase adulta; esses tendem a ter linguagem e capacidades intelectuais superiores, conseguindo encontrar um ambiente que combine com seus interesses e habilidades especiais. No entanto, esses adultos são mais propensos a ansiedade, depressão e estresse devido aos esforços de terem que manter características socialmente aceitáveis para a inserção social. Em relação a fase da velhice, ainda existem poucos estudos sobre os comportamentos e cotidiano do idoso com TEA.[12]

Epidemiologia

O TEA é mais prevalente em homens e frequentemente acompanhado por comorbidades, como distúrbios do sono e déficit de atenção / TDAH.[13] Nos últimos 10 anos, devido a compreensão das mudanças genéticas e o envolvimento de mutações em expansão no TEA, dezenas de genes foram identificados, respondendo coletivamente por 10-20% dos casos de TEA. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, de 1 para cada 150 crianças de 8 anos em 2000 e 2002, a prevalência do TEA aumentou de 1 para cada 68 crianças em 2010 e 2012, chegando à prevalência de 1 para cada 58 em 2014, mais que duplicando o número de casos durante esse período. Ainda não está claro se taxas mais altas refletem expansão dos critérios diagnósticos do DSM-V de modo a incluir casos subdiagnosticados, maior conscientização, diferenças na metodologia dos estudos ou aumento real na frequência do transtorno.[14]

Manifestações Clínicas

O autismo é atualmente considerado uma patologia crônica e complexa do neurodesenvolvimento, resultante de disfunção cerebral de etiologia multifatorial desconhecida, com isso cerca de 80% dos casos ficam sem diagnóstico definitivo.[15] Manifestações do TEA também variam muito dependendo da gravidade da condição autista, do nível de desenvolvimento e da idade cronológica; daí o uso do termo espectro. Nesse sentido, o TEA pode apresentar uma série de manifestações clínicas como déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, além de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades.[12]

As manifestações devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento e devem causar prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. Déficits na reciprocidade socioemocional e para desenvolver, manter e compreender as relações são particularmente evidentes em crianças pequenas, pois nelas costumam não só existir uma falta de jogo social e imaginação compartilhado, mas também podem apresentar pequena ou nenhuma capacidade de iniciar interações sociais e de compartilhar emoções.[12]

Os sintomas costumam ser reconhecidos durante o segundo ano de vida (12 a 24 meses) de forma que as características comportamentais do TEA tornam-se evidentes na primeira infância, com alguns casos apresentando falta de interesse em interações sociais no primeiro ano de vida, platôs ou regressão no desenvolvimento, com uma deterioração gradual ou relativamente rápida em comportamentos sociais ou uso da linguagem, frequentemente durante os dois primeiros anos de vida. Tais perdas são raras em outros transtornos, podendo ser um sinal de alerta útil para o TEA, além disso, não é um transtorno degenerativo, sendo comum que aprendizagem e compreensão continuem ao longo da vida.[12]

Etiopatogenia

O TEA é um distúrbio complexo e geneticamente heterogêneo, o que sempre dificultou a identificação de sua etiologia em cada paciente.[16]

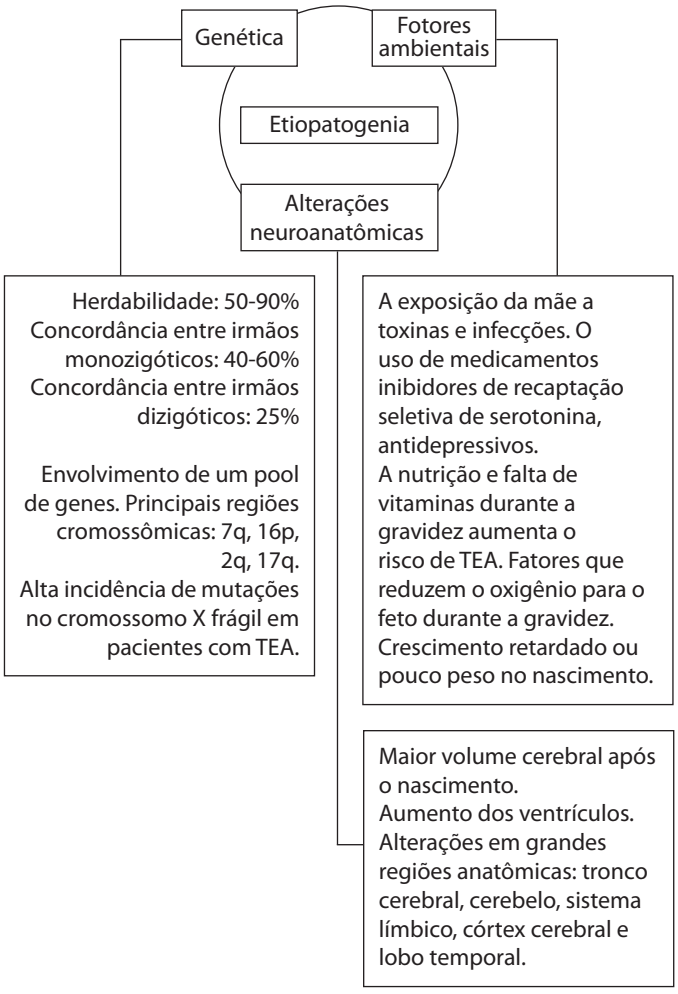
Embora acredite que fatores ambientais, como infecções ou o uso de medicamentos durante a gestação, tenham papel no desenvolvimento do transtorno, estima-se que o TEA seja hereditário em cerca de 50 a 90% dos casos, o que demonstra a importância dos fatores genéticos na patogênese da doença.[17]

Pesquisas sobre herança familiar sugeriram genes potenciais alvo, incluindo aqueles relacionados aos receptores de neurotransmissores (serotonina e ácido gama-aminobutírico [GABA]) e controle estrutural do SNC (genes HOX).[18]

As diferenças na estrutura e função cerebrais provavelmente formam a base da etiologia dos transtornos do espectro autista. Algumas crianças com transtornos do espectro do autismo têm aumento dos ventrículos, algumas apresentam hipoplasia do vérmis cerebelar e outras têm anormalidades dos núcleos do tronco cerebral.[19]

Há também algumas síndromes genéticas que envolvem mutações nos epígenos associados com risco aumentado para TEA como síndrome de Rett, síndrome do X frágil, síndrome de Di George, Turner, Angelman, entre outras.[19] Os principais fatores relacionados à etiopatogenia do TEA estão resumidos na figura 2.

Figura 2. Fluxograma sintetizando a etiopatogenia do Transtorno do Espectro Autista.



Fonte: Adaptado de Gyawali e Patra, 2019 (18).

Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico é responsável por controlar as desordens comportamentais, e assim melhorar a qualidade de vida e promover o convívio social dos pacientes, no entanto, não possui ação direta nas causas do TEA.[20] O tratamento farmacológico tem o intuito de controlar sinais específicos do TEA, como agressividade e/ou comportamentos estereotipados, entendidos como "indesejados", permitindo a abordagem de outras terapias. Além disso, por não existir um tratamento específico, muitas vezes é necessário fazer as intervenções farmacológicas para atenuar esses sintomas.

Os antipsicóticos, em especial, a risperidona, são bastante utilizados no tratamento dos sintomas globais do autismo. Estudos comprovam uma melhora nos sintomas dos comportamentos restritivos, repetitivos e estereotipados (CRRE) como agressividade, irritabilidade e estresse. Salientando que essa intervenção só deverá ser empregada, juntamente com outras terapias e quando o indivíduo com TEA não estiver apresentando sucesso nas respostas.[21]

Sabe-se que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como a fluoxetina e sertralina entre outros, são utilizados no tratamento do TEA, com o objetivo de reduzir os comportamentos obsessivos, rituais e estereotipias, apresentando eficácia variável. Os estabilizadores de humor, como o divalproato de sódio, têm como indicação principal o tratamento do Transtorno Bipolar. Entretanto, estudos sobre o uso desse medicamento no tratamento de crianças autistas demonstram que alterações favoráveis na instabilidade, comportamentos repetitivos e agressão são presentes, além disso a polifarmácia torna os pacientes vulneráveis às interações medicamentosas e sérios efeitos adversos.[18,22]

Terapia Complementar – Canabidiol (CBD)

A planta de *cannabis* contém centenas de produtos químicos diferentes, com mais de 100 componentes, conhecidos como canabinoides.[23] Os canabinoides são frequentemente divididos em três subgrupos: fitocanabinoides,

endocanabinoides e canabinoides sintéticos. Os fitocanabinoides são os canabinóides naturais da planta e desses, o Canabidiol (CBD) é um constituinte não psicotrópico da planta *Cannabis*, o segundo mais abundante.[24] O CBD exibe uma infinidade de propriedades farmacológicas, incluindo anticonvulsivo, sedativo, hipnótico, antipsicótico, anti-inflamatório e neuroprotetor. O CBD também exibe efeitos antioxidantes e promove neurogênese e parece ser bem tolerada pelos seres humanos.[25,26] O sistema endocanabinoide atua como uma rede neuromoduladora envolvida na regulação das respostas emocionais, reatividade comportamental ao contexto e interação social.[27]

Atualmente, não existem tratamentos específicos disponíveis para o TEA, assim as intervenções terapêuticas são mais focadas na diminuição dos comportamentos disruptivos, treinamento e ensino de habilidades de autoajuda para uma maior independência do paciente.[28] Nesse sentido, existe um interesse crescente em canabinoides, especialmente CBD, como tratamento complementar para não só os sintomas e comorbidades do TEA, mas também para manutenção adequada do funcionamento social.[29]

O CBD também pode potencializar alguns dos efeitos benéficos do Δ 9-THC, pois reduz a psicoatividade do Δ 9-THC para aumentar sua tolerabilidade e ampliar sua janela terapêutica. O CBD pode neutralizar algumas das consequências funcionais da ativação do CB1 no cérebro.[30] Possivelmente pelo aumento indireto da atividade dos receptores da adenosina. Isso demonstra em parte por que usuários de preparações de *Cannabis* com altas taxas de CBD: Δ 9-THC têm menos probabilidade de desenvolver sintomas psicóticos do que aqueles que consomem preparações com baixas concentrações de CBD: Δ 9-THC.[31]

Além do CBD outros canabinoides tem se mostrado benéfico em modelos experimentais de vários distúrbios neurológicos, incluindo convulsão e epilepsia, como o canabicromeno, o Δ9 -tetrahidrocanabivarina (Δ9 -THCV) e canabidivarina (CBDV). Esses outros canabinoides, assim como o CBD, atuam de forma positiva no tratamento de doença de Parkinson, estão envolvidos na redução da neuroinflamação e produzem efeitos anticonvulsivantes.[32]

Um estudo recente evidenciou que o CBD tem uma influência positiva no comportamento social de maneira que surtos comportamentais foram melhorados em 61% dos pacientes portadores de TEA, problemas de comunicação em 47%, ansiedade em 39%, estresse em 33% e comportamento perturbador em 33% dos pacientes. Essa situação acontece pois o tratamento baseia-se nas observações e na teoria de que os efeitos do CBD podem incluir o alívio da psicose, ansiedade, facilitação do sono REM e atua suprimindo a atividade convulsiva.[33] Outro estudo demonstrou também significativa melhora na qualidade de vida nas famílias de pacientes com TEA sendo relatados maior autonomia dos pacientes com atividades simples como tomar banho e trocar de roupa, além disso, houve significativa melhora no humor, diminuição das convulsões e dos ataques de raiva.[34]

Em um estudo prospectivo foi observado que no tratamento de crianças com extrato vegetal que continha CBD e THC na proporção de 20:1, houve melhora geral no comportamento, ansiedade e comunicação avaliada pelos pais na escala *Clinical Global Impression of Change* (CGIC). Melhoria considerável nos problemas de comportamento foi relatada em 61% das crianças. Melhora considerável nos problemas de ansiedade e comunicação foi relatada em 39% e 47% das crianças. Além disso, após o tratamento com CBD, 33% receberam menos medicamentos concomitantes ou dosagem mais baixa, 24% pararam de tomar os medicamentos. Entretanto, 8% receberam mais medicamentos ou dose mais alta e 5% interromperam o tratamento devido a efeitos colaterais que incluíram irritabilidade acentuada após o início do tratamento.[7] Esses dados pré-clínicos e os resultados do estudo demonstram que vale a pena uma exploração mais aprofundada do tratamento com CBD em estudos controlados. Até que tenha mais evidências disponíveis, os médicos devem ser cautelosos no uso de CBD medicinal em crianças com TEA.

Mecanismos de ação do Canabidiol (CBD)

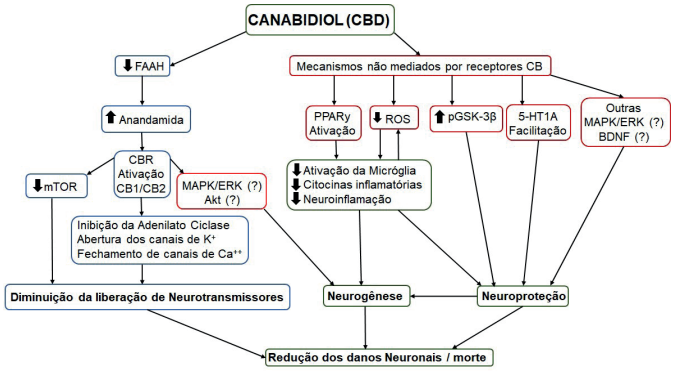
O sistema endocanabinoide (SEC) é constituído por uma série de receptores específicos sendo o CB1 e CB2 os principais. São ativados por ligantes (ex.: Canabidiol-CBD) envolvendo uma variedade de enzimas, transportadores e outras proteínas relacionadas à síntese, mobilização e captação destas micromoléculas. Dentre estas enzimas, se encontram as relacionadas à biossíntese e degradação dos endocanabinoides, tais como Amida Hidrolase de Ácidos Graxos, do inglês, Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) e lipase de monoacilglicerol (MAGL). A ativação dos receptores canabinoides afeta as ações de vários neurotransmissores como a acetilcolina (ACh), dopamina, GABA, glutamato, serotonina, noradrenalina e opioides endógenos.[29]

Outros receptores também podem ser modulados pelo CBD, incluindo receptores de potencial transiente vaniloides (ex. TRPV1, TRPV2, TRPA1) onde atua como agonista, sendo antagonista de receptor de potencial transiente melastatina tipo 8 (TRP), receptor órfão ligado à proteína G (GPR55), receptor de potencial transiente de proteínas transmembranas ancrinas (TRPA), receptor serotoninérgico (5-HT1A) e PPARγ,

inibindo da recaptação sináptica de noradrenalina, GABA, adenosina, bem como de dopamina e estimulando a atividade de receptores de glicina $\alpha 3$ e $\alpha 1$.[35]

Os endocanabinoides não são armazenados em vesículas, sendo imediatamente liberados após a ativação pos-sináptica para atuarem na modulação dos neurônios pré-sinápticos, processo este denominado neurotransmissão retrógrada. Atuam "sob demanda": são acionados quando necessário e funcionam para reparar ou modular a função de outros mediadores. Sua ação é encerrada com a captação nas terminações pré-sinápticas. Os receptores canabinoides se encontram inseridos na membrana celular, acoplados às proteínas-G e à enzima adenilato ciclase (AC), e participam do processo de transdução de sinais. O aumento do cálcio intracelular é fator desencadeante para que o precursor de endocanabinoide acoplado à membrana seja sintetizado, clivado e liberado. Após essa interação, há reações em vários componentes intercelulares, que incluem a inibição da AC, abertura dos canais de potássio, diminuindo a transmissão dos sinais e fechamento dos canais de cálcio voltagem-dependentes, levando a um decréscimo na liberação de neurotransmissores. Com isso, ocorre diminuição da liberação de neurotransmissores pelo neurônio pré-sináptico.[35,36] Os possíveis alvos moleculares do Canabidiol (CBD) e mecanismos associados aos seus efeitos neuroprotetores são apresentados, a seguir, na figura 3.

Figura 3. Possíveis alvos moleculares do Canabidiol (CBD) e mecanismos associados aos seus efeitos neuroprotetores. **Fonte:** Adaptado de Franco e Viegas, 2017[(35)].



Legenda: mTOR= Alvo mecanístico da rapamicina; FAAH= Amida hidrolase de ácidos graxos; MAGL=Lipase de monoacilglicerol; CBR=Receptores canabinoides; MAPK/ERK=Via de sinalização da cinase regulada por fatores extracelulares, da família das proteínas cinases ativadas por mitógenos; Akt=Proteína quinase B; PPARγ=Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma; ROS=Espécies reativas de oxigênio; pGSK-3β=Glicogênio sintase quinase 3β; 5-HT-1A=Receptores de serotonina; BNDF=Fator Neurotrófico derivado do cérebro.

Resultados e Discussão

Alguns estudos clínicos avaliaram o desempenho da *Cannabis* no tratamento complementar do TEA. Um estudo clínico não controlado avaliou o uso de dronabinol (delta-9-THC) em uma criança com TEA sem associação com outros medicamentos, sem efeitos adversos, apresentou melhora no comportamento com diminuição da irritabilidade, da hiperatividade e letargia.[37] Um relato de caso que avaliou o uso do extrato de canabidiol teve resultados semelhantes ao estudo anterior.[38]

Três estudos prospectivos avaliaram o desempenho de extrato de canabidiol sendo um deles na proporção 75:1 de CBD/THC e os outros dois na proporção 20:1 de CBD/THC em solução oleosa. No estudo de Fleury-Teixeira e colaboradores (2019) foram avaliados 18 crianças e adolescentes, desses, 3 abandonaram o tratamento devido efeitos adversos que podem ter acontecido em função da interação do canabidiol com medicamentos psiquiátricos usados concomitantemente, 15 pacientes apresentaram melhora dos sintomas comportamentais como distúrbios no sono, convulsões, e crises comportamentais, além disso foram observados sinais de melhora no desenvolvimento motor, no comportamento social, comunicação e performance cognitiva. Dentre os 15 pacientes que continuaram o tratamento apenas 1, que fazia associação de vários medicamentos psicotrópicos, abandou o tratamento no meio do estudo devido piora dos sintomas, o restante manteve os resultados.[10] No estudo de Bar-Lev Schleider e colaboradores (2019), a amostra foi de 188 crianças e adolescentes que apresentavam TEA, epilepsia e TDHA. Com um mês de tratamento 179 pacientes mantiveram o tratamento ativo demonstrando melhora significativa dos sintomas comportamentais com exceção de 7 que apresentaram efeitos adversos como sonolência, refluxo e falta de apetite. Após 6 meses 155 pacientes mantiveram o tratamento e 15 pararam, 12 por não apresentarem diferença no tratamento e os outros 3 por causa dos efeitos adversos.[34] No estudo de Barchel e colaboradores (2019) foram avaliados 53 crianças e adolescentes com TEA que demonstraram melhoria na hiperatividade (68,4%), diminuição de auto lesão (67,6%), melhoria nos problemas de sono (71,4%), ansiedade (47,1%) e melhoria geral em 74,5%, entretanto alguns pacientes tiveram piora na sonolência, diminuição de apetite e insônia.[39]

Também foram avaliados outros três estudos retrospectivos. No estudo de Aran e colaboradores (2019)in 60 children with ASD and severe behavioral problems (age = 11.8 ± 3.5, range 5.0–17.5; 77% low functioning; 83% boys 60 crianças com TEA e problemas comportamentais foram tratadas com óleo canabinoide de CBC e THC na proporção de 20:1 e apresentaram melhora no comportamento e estresse em 62%, ansiedade melhorou em 39% e comunicação em 47%,

além disso, 14% apresentaram distúrbio do sono, inquietação, nervosismo e perda de apetite em 9%.[7] No estudo de Kuester e colaboradores (2017) 20 pacientes com TEA foram tratados com extrato de CBD e THC equilibrado em 19% e 9,5%, demonstrou que 66,7% tiveram melhora significativa no estresse e comportamento e a maioria dos casos melhorou pelo menos um dos principais sintomas do transtorno, porém dois pacientes apresentaram mais agitação e um teve mais irritabilidade.[40] No estudo de McVige e colaboradores (2020) self-injurious behavior (SIB foram avaliados 20 pacientes com TEA que fizeram uso de *Cannabis* medicinal observou-se uma melhora em todas as áreas comportamentais, na frequência e gravidade das crises, no grau de dor geral e melhora do sono, porém três pacientes apresentaram efeitos adversos leves não especificados.[41]

Dessa forma, todos os estudos analisados apresentaram resultados favoráveis e demostraram melhora nos sintomas comportamentais dos pacientes com TEA. Com isso as evidências encontradas demonstraram que os canabinoides podem exercer efeitos benéficos e podem diminuir a necessidade do uso de medicamentos psiquiátricos.[34,37,38] Observou-se que os principais efeitos adversos foram sonolência, aumento do apetite e irritabilidade, mas muitos pacientes fizeram o tratamento concomitante com medicamentos psiquiátricos, por isso é difícil definir se os efeitos adversos foram causados pelos extratos canabinoides ou por outras drogas.[10,39-41] Além disso os trabalhos são bastante mistos sendo que alguns incluíram crianças e adolescentes, outros crianças com TEA e TDAH. Um breve resumo destes estudos é apresentado na tabela 1, a seguir.

Conclusão

A etiopatogênese do TEA ainda permanece amplamente obscura. Entre as hipóteses biológicas, estudos evidenciaram um desequilíbrio no sistema endocanabinoide (SCB), que regula algumas funções tipicamente prejudicadas no TEA, como respostas emocionais e interação social. O canabidiol (CBD) é o componente não intoxicante da *Cannabis sativa* que pode melhorar sintomas relacionados ao TEA, além de proporcionar efeitos colaterais que quando comparados com os de tratamentos farmacológicos podem ser considerados menos agressivos.

Ainda que os canibinoides apresentaram resultados promissores nos efeitos de alguns sintomas comportamentais do TEA, como por exemplo distúrbios do sono, convulsões e hiperatividade, a influência sobre os sintomas essenciais, como a deficiência de comunicação social, interesses restritos e estereotípicos, a etiopatogenia desta doença ainda permanece desconhecida.

Ainda que alguns ensaios clínicos estejam em andamento, ainda há a necessidade de mais estudos de longo prazo, com amostras homogêneas em termos de idade, uso de medicamentos, nível de funcionamento e presença / ausência de convulsões. Seria de grande importância a escolha de desfechos primários e secundários específicos, com foco no conjunto de sintomas que poderiam se beneficiar do uso de canabinoides.

Embora os canabinoides (*Cannabis* medicinal) se apresentem promissores no tratamento dos principais sintomas do TEA, recomendações baseadas em evidências são necessárias para garantir a sua segurança e eficácia.

Referências bibliográficas

1. Gadia CA, Tuchman R, Rotta NT. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. J Pediatr (Rio J). 2004;80(2):83–94.
2. Pereira AM, Riesgo RS, Wagner MB. Childhood autism: Translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. J Pediatr (Rio J). 2008;84(6):487–94.
3. Ozand PT, Al-odaib A, Merza H, Harbi S Al. Autism : a review. 2003;1(2):55–67.
4. Dawson G, Webb S, Schellenberg GD, Dager S, Friedman S, Aylward E, et al. Defining the broader phenotype of autism: genetic, brain, and behavioral perspectives. Dev Psychopathol. 2002;14(3):581–611.
5. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: Changes over time and their meaning. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2005;94(1):2–15.
6. Lamy M, Erickson CA. Pharmacological management of behavioral disturbances in children and adolescents with autism spectrum disorders. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care [Internet]. 2018;48(10):250–64.
7. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems—A Retrospective Feasibility Study. J Autism Dev Disord [Internet]. 2019;49(3):1284–8.
8. Flachenecker P. A new multiple sclerosis spasticity treatment option: effect in everyday clinical practice and cost-effectiveness in Germany. Expert Rev Neurother. 2013 Feb;13(3 Suppl 1):15–9.
9. Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LMQ, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl). 2008 Sep;17(5):431–43.

Tabela 1 – Estudos que avaliaram o desempenho de produtos da canabis no tratamento complementar do Transtorno do Espectro Autista.

Tamanho da amostra (n)	População/ País	Tipo de estudo	Substância usada	Resultados	Referência
N = 1	Criança com TEA + PGC (Áustria)	Relato de caso	Dronabidiol (Δ9-THC)	Melhora dos sintomas do autismo, hiperatividade, letargia e irritabilidade.	(37)
N = 18	Crianças e adolescentes (6-17 anos) com TEA (Brasil)	Estudo de coorte prospectivo	Extrato de CBD enriquecido 75:1 proporção CBD para THC	Melhora na maioria dos sintomas comportamentais.	(10)motor skills, social interaction, communication, and behavior. This set of functional deficits often results in lack of independence for the diagnosed individuals, and severe distress for patients, families, and caregivers. There is a mounting body of evidence indicating the effectiveness of pure cannabidiol (CBD
N = 53	Crianças e adolescentes (4-22 anos) com TEA e PGC (Israel)	Estudo de coorte prospectivo	Solução oleosa canabinoide na concentração de 30% com proporção 20:1 de CBD e THC	Melhora na agressividade, hiperatividade e ansiedade.	(39)
N = 60	Crianças com TEA e PGC (Israel)	Estudo de coorte retrospectivo	CBD e THC na proporção 20:1 dissolvido em óleo de oliva	Melhora considerável nos sintomas comportamentais.	(7)in 60 children with ASD and severe behavioral problems (age = 11.8 ± 3.5, range 5.0–17.5; 77% low functioning; 83% boys
N = 188	Crianças e adolescentes 12,9 - 7 anos com TEA, epilepsia e TDAH (Israel)	Estudo de coorte prospectivo	Óleo na proporção 20:1 de CBD e THC	Grande melhora nos sintomas comportamentais, agitação e agressividade.	(34)
N = 20	Crianças com TEA (Egito)	Estudo retrospectivo	71,5% receberam extratos balanceados de CBD:THC; 19,0% de alto CBD; e 9,5% de extratos com alto teor de THC	Melhora em pelo menos um dos principais sintomas do TEA.	(40)
N = 20	Crianças com TEA (Estados Unidos)	Estudo retrospectivo	Cannabis medicinal	Melhora nos sintomas de humor, na frequência e gravidade das crises, no sono, humor, habilidades de comunicação e concentração.	(41)self-injurious behavior (SIB
N = 1	Criança com TEA e epilepsia (Canadá)	Relato de caso	Extrato a base de canabidiol (1:20 - THC 0,001% e CBD 0,02%)	Melhora nos sintomas comportamentais e sociais essenciais relacionados ao TEA, bem como ansiedade, distúrbios do sono e peso .	(38)

Legenda: TEA=Transtorno do espectro autista; PGC=Problema grave de concentração; THC=Tetrahidrocanabinol; CBD=Canabidiol; TDAH=Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.

10. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, da Silva LCR, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of cbd-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. Front Neurol. 2019;10(OCT):1–9.
11. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. MMWR Surveill Summ [Internet]. 2018 Apr 27;67(6):1–23.
12. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. Vol. 11, Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis. 2014. 96 p.
13. Poleg S, Golubchik P, Offen D, Weizman A. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry. 2019;89:90–6.
14. Araújo L. Manual de Orientação Transtorno do Espectro do Autismo. Soc Bras Pediatr. 2019;00:1–24.
15. Carter MT, Scherer SW. Autism spectrum disorder in the genetics clinic: A review. Clin Genet. 2013;83(5):399–407.
16. Griesi-Oliveira K, Sertié AL. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. Einstein (Sao Paulo). 2017;15(2):233–8.
17. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet. 2011;156(3):255–74.
18. Gyawali S, Patra BN. Autism spectrum disorder: Trends in research exploring etiopathogenesis. Psychiatry Clin Neurosci. 2019;73(8):466–75.
19. Siu MT, Weksberg R. Epigenetics of autism spectrum disorder. Adv Exp Med Biol. 2017;978:63–90.
20. Leite R, Meirelles L, Milhomem D. Medicamentos usados no tratamento psicoterapêutico de crianças autistas em Teresina – PI . Drugs used in the psychotherapeutic treatment of autistic children in. Bol Inf Geum. 2015;6(3):91–7.
21. Vismara LA, Rogers SJ, Ogletree BT, Oren T, Mcphilemy C, Dillenburger K, et al. Havioral. J Autism Dev Disord. 2010;40(1):18–41.
22. Nikolov R, Jonker J, Scahill L. Autismo: Tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28(SUPPL. 1):39–46.
23. Brenneisen R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. Marijuana and the Cannabinoids. 2007;(7):17–49.
24. Gu B. Cannabidiol provides viable treatment opportunity for multiple neurological pathologies of autism spectrum disorder. Glob Drugs Ther. 2017;2(6):1–4.
25. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Epilepsy and Other Neuropsychiatric Disorders. Epilepsia. 2014;55(6):791–802.
26. Cheng D, Low JK, Logge W, Garner B, Karl T. Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APPswe/PS1ΔE9 mice. Psychopharmacology (Berl). 2014;231(15):3009–17.
27. Zamberletti E, Gabaglio M, Parolaro D. The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: Insights from animal models. Int J Mol Sci. 2017;18(9):1–14.
28. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. Neurosci Bull. 2017;33(2):183–93.
29. Karhson DS, Hardan AY, Parker KJ. Endocannabinoid signaling in social functioning: An RDoC perspective. Transl Psychiatry [Internet]. 2016;6(9):e905-8.
30. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. J Psychopharmacol. 2013 Jan;27(1):19–27.
31. Schubart CD, Sommer IEC, van Gastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MPM. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. Schizophr Res. 2011 Aug;130(1–3):216–21.
32. García C, Palomo-Garo C, García-Arencibia M, Ramos J, Pertwee R, Fernández-Ruiz J. Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ^9-THCV in animal models of Parkinson's disease. Br J Pharmacol. 2011 Aug;163(7):1495–506.
33. Anderson CL, Evans VF, Demarse TB, Febo M, Johnson CR, Carney PR. Cannabidiol for the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Children: Current State of Research. J Pediatr Neurol. 2017;15(4):143–50.
34. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. Sci Rep [Internet]. 2019;9(1):1–7.
35. Franco GRR, Viegas C. The contribution of studies with canabidiol and synthetic analogues in the design of

new drug candidates for neuropsychiatric disorders and neurodegenerative diseases. Rev Virtual Quim. 2017;9(4):1773–98.
36. Matos RLA, Spinola LA, Barboza LL, Garcia DR, França TCC, Affonsoa RS. The cannabidiol use in the treatment of epilepsy. Rev Virtual Quim. 2017;9(2):786–814.
37. Kurz R, Blaas K. Use of dronabinol (delta-9-THC) in autism : A prospective single-case-study with an early infantile autistic child. Cannabinoids. 2010;5(4):4–6.
38. Ponton JA, Smyth K, Soumbasis E, Llanos SA, Lewis M, Meerholz WA, et al. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: A case report. J Med Case Rep. 2020;14(1):1–7.
39. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and Co-morbidities. Front Pharmacol. 2019;9(JAN):1–5.
40. Kuester G, Vergara K, Ahumada A, Gazmuri AM. Oral cannabis extracts as a promising treatment for the core symptoms of autism spectrum disorder: Preliminary experience in Chilean patients. J Neurol Sci. 2017;381:932–3.
41. McVige J, Headd V, Alwahaidy M, Lis D, Kaur D, Albert B, et al. Medical Cannabis in the Treatment of Patients with Autism Spectrum Disorder (1648). Neurology. 2020;14:94(15 Supplement):1648.

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/rbmc.v7i18.97

O USO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE

The use of cannabinoids in the treatment of anxiety

Daniel Zanellati[1], Vania Cristina Rodríguez Salazar[1,2]

[1] *Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás*
[2] *Faculdade da Polícia Militar – FPM*

Resumo
A fisiopatologia da ansiedade envolve inúmeros sistemas, estruturas e neurotransmissores, podendo haver diversos mecanismos de ação que sofrem influência de fatores ambientais. Sabe-se que três importantes estruturas cerebrais, o hipocampo, amigdala e córtex pré-frontal estão envolvidos na ansiogênese. Nas mesmas estruturas encontra-se presente o sistema endocanabinoide, havendo ação de seus canabinoides e receptores. O presente estudo constitui uma revisão bibliográfica com objetivo de verificar a relação e os efeitos dos canabinoides exógenos sobre a ansiedade. O tratamento farmacológico atual se demonstra ineficaz e danoso ao paciente, apresentando inúmeros efeitos adversos, alto risco de dependência, baixa eficácia em alguns transtornos, e por muitas vezes, tratando apenas efeitos somáticos. Considerando os efeitos terapêuticos exercidos pelos canabinoides sobre diversas doenças (doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemias cerebrais, artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias, náuseas e distúrbios de ansiedade) e a relação do sistema endocanabinoide com a fisiopatologia da ansiedade e ambos atuarem concomitantemente em estruturas semelhantes, foram demonstrados resultados promissores com o uso de Δ9-tetrahidrocanabinol (THC) e Canabidiol (CBD), havendo efeitos ansiolíticos e apresentando segurança quanto ao uso. Porém, ainda é necessária a realização de mais testes para confirmação dos reais efeitos, tendo em vista que alguns testes apresentaram resultados conflitantes, onde não se teve efeito ansiolítico e outros havendo efeitos ansiogênicos.
Palavras-Chave: *Cannabis;* Canabinoides; Ansiedade; Ansiolíticos; Terapêutica.

Abstract
The pathophysiology of anxiety involves numerous systems, structures and neurotransmitters, and there may be several mechanisms of action that are influenced by environmental factors. Three important brain structures, the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex are known to be involved in anxiogenesis. The endocannabinoid system is present in the same structures, with the action of its cannabinoids and receptors. The present study is a literature review with the aim of verifying the relationship and effects of exogenous cannabinoids on anxiety. The current pharmacological treatment is shown to be ineffective and harmful to the patient, presenting numerous adverse effects, high risk of dependence, low efficacy in some disorders, and often treating only somatic effects. Considering the therapeutic effects exerted by cannabinoids on various diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebral ischemia, rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases, nausea and anxiety disorders) and the relationship of the endocannabinoid system with the pathophysiology of anxiety when both act concurrently in similar structures, promising results were demonstrated with the use of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD), with anxiolytic effects and showing safety in terms of use. However, it is still necessary to carry out more tests to confirm the real effects, considering that some tests showed conflicting results, where there was no anxiolytic effect and others with anxiogenic effects.
Keywords: Cannabis; Cannabinoids; Anxiety; Anxiolytics; Therapy.

Contato para correspondência:
Vania Cristina Rodríguez Salazar

E-mail:
vaniaro2009@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 21/06/2021
Aprovado: 22/07/2021

CC BY NC ND

Introdução

A ansiedade é considerada um transtorno multifatorial com componentes fisiológicos, psicológicos e sociais, sendo um distúrbio muito presente no século 21. A Associação Americana de Psiquiatria (APA) define a ansiedade como tensão, apreensão, desconforto, que se origina de perigos interno ou externo iminente (muitas vezes sem causa aparente). Níveis normais de ansiedade são considerados fisiológicos, sem apresentar a necessidade de tratamento, porém, quando interfere no desempenho normal do indivíduo, um tratamento é necessário. O termo ''ansiedade'' na verdade engloba uma série de quadros clínicos que apresentam direcionamentos específicos quanto ao tratamento[1]. Embora seja um transtorno muito presente século 21, é descrito que a ansiedade acompanha a humanidade desde a Grécia Antiga, sendo descrita como: mania, melancolia, histeria e paranoia[2].

Os quadros ansiosos são classificados como: humor ansioso, transtorno de pânico, transtorno do pânico com agorafobia, agorafobia sem ataques de pânico, transtorno de ansiedade social (TAS), fobias específicas, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade induzida por substâncias/medicamentos. Seu diagnostico pode ser feito com base no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-V)[1,3]. A ansiedade pode vir acompanhada de outros quadros psiquiátricos, como transtorno depressivo maior (TDM) ou transtorno bipolar, quadros associados a formas crônicas da ansiedade[4].

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil é o país com maiores taxas de pessoas com transtornos de ansiedade. Em média 9,3% dos brasileiros sofrem com a ansiedade, esses pacientes passam por desconfortos físico e emocionais, sendo acompanhado de altas taxa de uso de ansiolíticos[5]. Por sua vez, a alta incidência e incapacidade funcional apresentada acarretam altos custos financeiros e sociais.

A ansiedade se trata de um desequilíbrio entre mediadores estimulantes e depressores centrais que agem como agentes etiológicos. Porém, não se conhece completamente todos os fatores envolvidos, estruturas e mecanismos de ação em receptores, ainda existindo dúvidas a serem elucidadas. Desse modo, os fármacos disponíveis não possuem caráter curativo e sim paliativos, atenuando o desequilíbrio experimentado pelo paciente [1]. Entretanto, por mais que se tenha avançado nos estudos da ansiedade e ansiolíticos, a extrapolação dos dados obtidos em modelos animais de ansiedade para o homem é limitada, impondo grande desafio para descoberta de novos ansiolíticos.

Especula-se que o bloqueio dos receptores de serotonina (5-HT) ou inibição da sua síntese geram efeitos ansiolíticos, a diminuição da atividade de 5-HT gera efeitos depressivos e teria efeito ansiolítico[6]. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é outro neurotransmissor que é envolvido na ansiogênese. Praticamente todos os ansiolíticos usados facilitam a ação do GABA, intensificando sua ligação ao seu receptor. Seu efeito se baseia na inibição do funcionamento de alguns neurotransmissores do sistema límbico, inclusive a amígdala e o hipocampo, estruturas que exercem efeito ansiogênico no organismo[6]. As estruturas cerebrais que mais se relacionam com a ansiogênese são: córtex pré-frontal, tálamo, amígdala, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal e o sistema septo-hipocampal. Possivelmente, o envolvimento de diferentes áreas cerebrais poderia explicar os diferentes tipos de ansiedade observados, talvez não havendo uma ativação cerebral padronizada, entretanto as principais regiões de interesse, são a amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal.

É visto que os atuais tratamentos são ineficazes para atender a necessidade da saúde pública. Algumas análises recentes não apoiaram a eficácia dos benzodiazepínicos ou azapironas para tratamento do pânico[7,8]. Adicionalmente, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e transtorno de ansiedade social (TAS) respondem parcialmente aos tratamentos disponíveis, incluindo os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)[9,10]. O Instituto Americano de Medicina emitiu relatório concluindo a falta de evidências para apoiar a eficácia dos ISRS ou de outra farmacoterapia no TEPT[11].

Os principais tratamentos farmacológicos se resumem ao uso de Benzodiazepínicos e Não Benzodiazepinicos, como: Buspirona (Buspar®) e Propranolol (Inderal®), a classe dos Antidepressivos também são úteis como ansiolíticos, seus principais representantes são Inibidores seletivos da recaptação da Serotonina (ISRSs) e Inibidores da recaptação da serotonina/norepinefrina (ISRSNs)[12]. Em geral, esses medicamentos apresentam problemas de tolerabilidade e segurança, efeitos adversos, incapacitação, interações medicamentosas, dependência, síndrome de retirada e risco de abuso. Por muitas vezes agem como ferramentas para manter o equilíbrio, agindo restritamente a níveis superficiais, não tratando os fatores desencadeadores dos quadros. A Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) divide os pacientes em 3 subgrupos quanto a sua evolução: episódica, crônica e agudo seguido de remissão. Para a maioria dos casos é apresentado um tratamento farmacológico de 6 meses, entretanto, por muitas vezes, ele perdura por anos devido resolução parcial ou piora do quadro com a retirada do medicamento[13].

Concomitante à evolução dos conceitos da ansiedade,

ocorreu também a evolução do conceito do uso terapêutico da *Cannabis*. A partir destes avanços, foi estabelecida uma relação entre canabinoides e a ansiedade, sendo questionado efeitos ansiogênicos e ansiolíticos advindos da utilização da Cannabis. Portanto, gerou-se o interesse em estudos a respeito do potencial terapêutico da Cannabis e o envolvimento do sistema endocanabinoide. Com base na localização de receptores canabinoides em áreas de atuação da ansiedade, surgiu a possibilidade do desenvolvimento de medicamentos à base de canabinoides.

A *Cannabis* (ou maconha) é uma planta conhecida por suas propriedades medicinais, propiciando efeitos sedativo, analgésico e antiemético. Ela também é conhecida por exercer ação a nível de sistema nervoso central (SNC), gerando euforia, alucinações, sensação de bem-estar descrita como "felicidade". A *Cannabis Indica e Sativa* já foram mais representativas na medicina, porém, devido a fatores políticos e sociais ela foi criminalizada e com isso, sua aplicação medicinal foi sendo esquecida e pouco estudada14,15.

Em 1964 o Δ9-tetrahidrocanabinol (THC) foi isolado por Raphael Mechoulam, esse é o canabinoide responsável pelo efeito psicoativo da planta, e posteriormente, foram descobertos outros canabinoides exógenos, como o Canabinol (CBN), Canabidiol (CBD), Canabicromeno e outros. Em 1988, os receptores canabinoides (CB1 e CB2) foram descobertos, o que gerou interesse em explorar o funcionamento desse sistema endógeno. Em 1992, a Anandamida foi descoberta, e em sequência, outros canabinoides endógenos14,16,17.

Atualmente existem alguns medicamentos baseados na *Cannabis* que são aprovados para uso, como o Sativex®, usado para tratar dor neuropática, espasticidade associada a esclerose múltipla, dor oncológica intratável, náuseas e anorexia. Se trata de um extrato de *Cannabis* que contém THC + CBD (1:1), apresentado na forma de spray bucal com absorção semelhante a inalação ao fumar. Entretanto, os valores desses fármacos são altíssimos, custando em média R$ 2.500[18,19.] O gênero *Cannabis* possui duas espécies distintas, a *Cannabis Indica*, que tem maior concentração de CBD e a *Cannabis Sativa,* com maior concentração de THC. Já os canabinoides, se dividem em três tipos: os endocanabinoides, que são uma classe de mensageiros neurais nativos do nosso organismo, como por ex: Anandamida, Etanolamina, esses compostos juntamente com seus receptores formam o Sistema Endocanabinoide; os fitocanabinoides, substâncias lipofílicas que são encontradas na própria planta *Cannabis*, ex: THC, CBD, CBN. Sabe-se que o CBN e CBD são derivados da decomposição do THC, esses dois são capazes de produzir efeitos medicinais; e por fim, os canabinoides sintéticos, produzidos sinteticamente. Os canabinoides endógenos e exógenos são semelhantes, diferenciando-se na sua origem, estes se ligam a dois receptores específicos: CB1 (mais expresso no sistema nervoso central) e CB2 (mais expresso em células do sistema imunológico). Com essa disposição em diferentes regiões, se tem ações múltiplas em diferentes sistemas. Existem outros receptores no sistema, aparentemente, o CB1 e CB2 são considerados os mais importantes[16,21].

O THC age em receptores pré-sinápticos CB1 inibindo a liberação contínua de neurotransmissores[22]. O CBD é modulador alostérico negativo capaz de regular o efeito do THC, alternado a potência e eficácia do ligante sem ativar o receptor, podendo neutralizar ou potencializar efeitos positivos do THC[23,24]. O CBD exerce efeitos ansiolítico, antiepilético, antibacteriano, anti-inflamatório, anticâncer e antidiabético, sem apresentar propriedades psicoativas [25]. Além de apresentar ação terapêutica sobre Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, isquemias cerebrais, diabetes, artrite reumatoide, outras doenças inflamatórias, náuseas, câncer e distúrbios de ansiedade[26].

Em 2019 a ANVISA regulamentou produtos à base de *Cannabis* no Brasil, através da RDC 327/2019, liberando a venda de produtos do gênero em farmácias e drogarias. Entretanto, a liberação para plantio para fins medicinas e pesquisas não foi aprovada[27]. Em 2020, foi implementada a RDC 335/2020, simplificando e agilizando a importação do canabidiol para o Brasil, para uso próprio com fins terapêuticos, a partir de prescrições por profissionais habilitados[28].

O Sistema endocanabinoide é considerado um regulador fisiológico homeostático capaz de exercer neuromodulação, é formado por canabioides endógenos (por exemplo: Anandamida e 2-araquidonil glicerol) e receptores (CB1 e CB2). Os endocanabinoides são moléculas lipofílicas produzidas a partir de fosfolipídios de membrana, são liberados imediatamente após sua síntese, não sendo armazenado em vesículas, tendo produção sob demanda. Eles agem como mediadores retrógrados, sendo liberados dos neurônios pós-sinápticos e ativando receptores pré-sinápticos, no intuito de bloquear a liberação de neurotransmissores clássicos de terminais pré-sinápticos, modulando diversas funções[29–31]. Os receptores CB1 e CB2 fazem parte dos receptores acoplados a proteína G na membrana plasmática, sua ligação fornece uma reação antagonista ou agonista, exercendo diferenças quanto ao eixo sináptico que funcionará nessas reações[16,32].

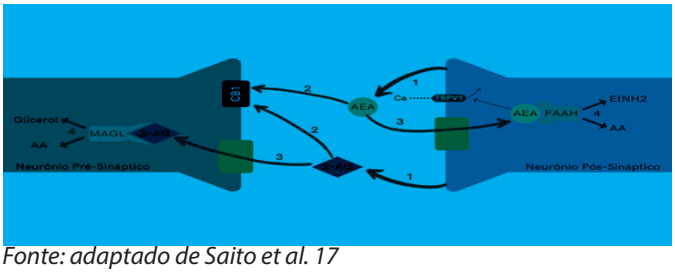
Sua ação neuromoduladora pode prolongar ou reduzir os efeitos de alguns neurotransmissores, podendo influenciar uma gama de atividades fisiológicas, como: nocicepção, funções cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais, ingesta de alimentos e reprodutivas[16,33]. Os fitocanabinoides

conseguem interagir com os receptores do mesmo modo que o endocanabinoides, possivelmente, interagindo melhor que os endocanabinoides[34,35].

A biossíntese da Anandamida e 2-araquidonil glicerol são os dois canabinoides endógenos mais estudados, estes são apresentados abaixo na figura 2, sendo detalhado seu ciclo e seu comportamento nos terminais pré e pós-sinápticos.

Os endocanabinoides são bem distribuídos por todo o organismo, considerando a sua distribuição, acredita-se que o uso de canabinoides exógenos seja seguro. Segundo alguns

Figura 1. Biossíntese e ação da Anandamida (AEA) e 2-araquidonil glicerol (2-AG): 1 – Síntese e liberação da membrana de neurônios pós-sinápticos após influxo de Cálcio; 2 – Ativação de CB1 pré-sinápticos e consequente restrição de atividade neural; 3 – Captação e remoção de AEA e 2-AG da fenda sináptica; 4 – No neurônio pós-sináptico AEA acopla-se a TRPV1 (consequência da ativação de CB1), sendo hidrolisado por FAAH, gerando ácido araquidônico (AA) e etanolamina. No neurônio pré-sináptico, 2-AG é hidrolisado por MAGL, gerando ácido araquidônico (AA) e glicerol.



Fonte: adaptado de Saito et al. 17

autores, há segurança quanto à superdosagem com o THC, tendo em vista seus efeitos psicoativos que podem ser indesejáveis, porém, nenhum deles apresenta risco para a saúde ou a vida. Cada sítio onde são encontrados exerce um tipo de ação, variando conforme sua localização e o órgão alvo[16].

A ansiedade e o sistema endocanabinoide (SE) ainda não foram completamente elucidados, necessitando de mais estudos que comprovem a eficácia do uso dos canabinoides exógenos e endógenos no tratamento de transtornos ansiosos. Entretanto, existem alguns estudos relacionados ao tema. É possível notar uma dualidade de respostas, podendo haver efeitos ansiogênicos e ansiolíticos pelos canabinoides, havendo fortes evidências apontadas para o efeito ansiolítico gerado pelo CBD. No âmbito da segurança de um possível tratamento à base de *Cannabis*, os receptores endocanabinoides são ausentes na região tronco-encefálica, região na qual são coordenadas as funções vitais, como respiração, batimento cardíaco, pressão arterial, ou seja, nenhum efeito adverso grave é apresentado, favorecendo os experimentos de novos tratamentos para a ansiedade a base de canabinoides[16].

Como na ansiedade ocorre a ativação de partes cerebrais distintas, fica difícil definir a presença de endocanabinoides nas áreas de interesse. Porém, aparentemente os locais de maior relevância seriam a amigdala e o hipocampo. Os receptores CB1 estão presentes no córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e hipotálamo, dessa forma, sugere-se a relação entre sinalização desses receptores e a ansiedade[36]. Na região do hipocampo existe N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD); Diacilglicerol Lipase α (DAGLα); amida hidrolase de ácido graxo (FAAH); na região da amígdala existem os mesmos NAPE-PLD; DAGLα; FAAH[14].

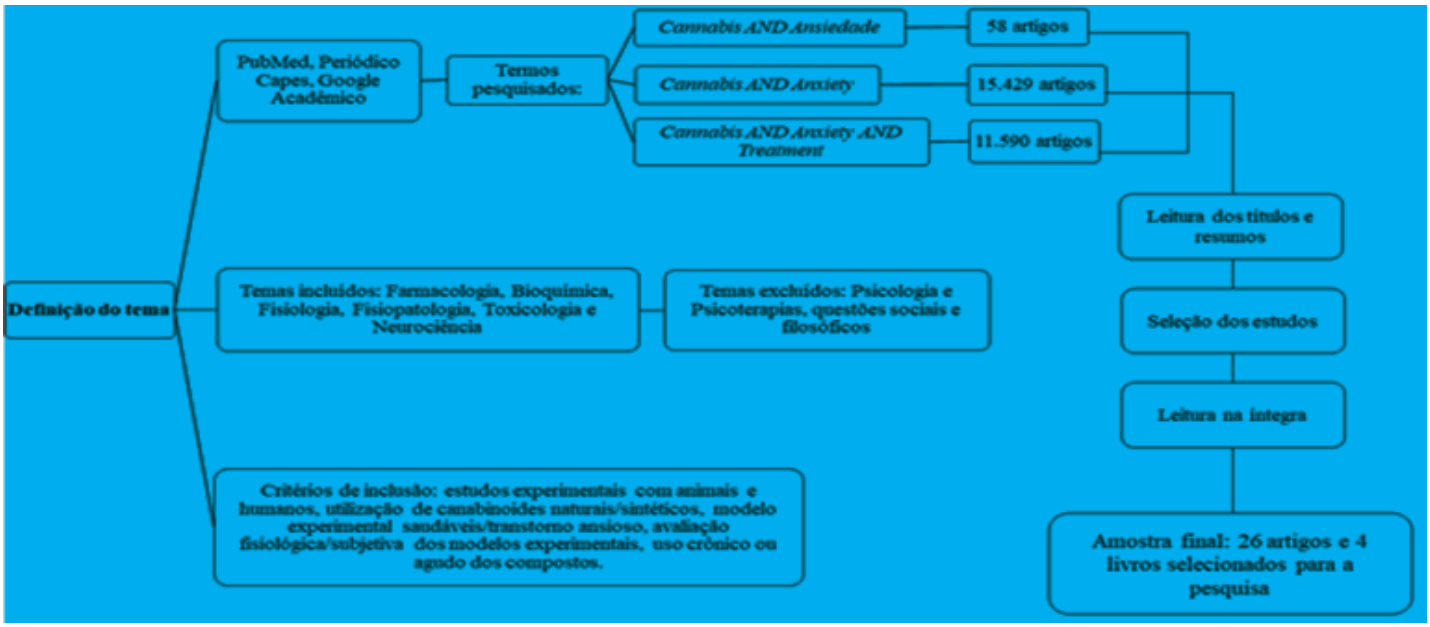
Estudos com neuroimagem mostraram que o CBD foi capaz de diminuir da ativação do complexo amígdala hipocampal, a amígdala e o hipocampo exercendo papel nas reações de medo e ansiedade[37]. O uso de *Cannabis* afetava os comportamentos ansiosos de forma dose-dependente, agindo em receptores CB1 de forma agonista em altas doses e antagonista em baixas doses[38]. Alguns autores sugerem que baixas doses de THC tem efeitos ansiolíticos, enquanto doses mais altas são ansiogênica[38,40,41].

Tendo como base a relação entre ansiedade e o sistema endocanabinoide, foi proposta essa revisão bibliográfica que tem por objetivo o levantamento de informações científicas atuais sobre o uso dos canabinoides Δ9-tetrahidrocanabinol (THC) e Canabidiol (CBD) no tratamento da ansiedade, a fim de trazer à tona as informações existentes para essa opção terapêutica alternativa e seus possíveis benefícios comparados a tratamentos farmacológicos atuais.

Métodos

Com o intuito de verificar as produções científicas sobre o possível uso de canabinoides no tratamento da ansiedade, foi realizada uma revisão bibliográfica dos artigos referentes a alguns dos principais tópicos relacionados ao tema. Os artigos foram obtidos a partir de buscas nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed e Periódico Capes, no período de fevereiro de 2020 a maio de 2021. As pesquisas se focaram nos artigos relacionados à Farmacologia, Bioquímica, Fisiologia, Fisiopatologia, Toxicologia e Neurociência. Os âmbitos da Psicologia e Psicoterapias, sociais e filosóficos não foram abordados.

Foi realizada a busca de artigos referentes ao tratamento da ansiedade fazendo uso de canabinoides exógenos, incluindo estudos experimentais e material teórico, sendo usados os seguintes termos: "*Cannabis AND Ansiedade*" resultando em 58 artigos; "*Cannabis AND Anxiety*" resultando em 15.429 artigos; "*Cannabis AND Anxiety AND Treatment*" resultando em 11.590 artigos. Foram analisados os artigos publicados que incluíssem estudos experimentais com animais e humanos, utilizando canabinoides naturais ou sintéticos, não houve restrição quanto a via administrada, condição clínica do modelo



experimental (saudável ou com algum transtorno presente), critério avaliativo dos modelos experimentais ou tempo de administração do composto. Por fim, foram selecionados 26 artigos e 4 livros que mais se enquadravam com a proposta da presente revisão e se enquadravam com os critérios de inclusão.

Resultados

A partir dos dados obtidos na revisão dos artigos científicos selecionados, foi construída uma tabela referente a estudos com humanos e camundongos, respectivamente, com resultados obtidos no período de 1982 a 2019, consultados na presente revisão.

Discussão

Após as análises dos estudos foi possível notar resultados distintos entre os testes experimentais, gerando divergências entre os resultados obtidos. As diferenças mais relevantes foram: metodologias não padronizadas, doses diferentes, grupo experimental estudado, uso agudo versus crônico. Tantas variáveis entre os estudos inviabiliza um consenso a respeito da eficácia do tratamento e dose terapêutica efetiva[53].

Existem muitas divergências quanto à natureza dos efeitos de canabinoides, havendo efeito ansiogênico e ansiolítico (doses mais baixas) no uso do THC. Possivelmente o CBD possa balancear os efeitos psicomiméticos do THC, potencializando seus efeitos positivos. Esse balanceamento dos efeitos positivos e negativos é conhecido como efeito comitiva, sendo obtido pela utilização conjunta dos canabinoides, aparentemente apresentando melhor eficácia terapêutica[54–56].

Os estudos com animais permitiram entender melhor alguns aspectos a respeito da utilização do canabinoides, como: relação entre doses de THC e CBD, ausência de efeitos adversos com utilização de CBD, ativações de CB1 em neurônios glutamatérgicos gerando efeito ansiolítico e em neurônios GABAérgicos efeito ansiogênico, eficácia do CBD em tipos diferentes de ansiedade, mostrar as diferentes respostas (ansiolítico/ansiogênico) do CBD em diferentes espécies, bem como, o efeito ansiolítico e antidepressivo de THC com diferentes doses. Esses dados ajudam a dar suporte para realizar novos estudos e compreender melhor os resultados obtidos em humanos.

No levantamento de publicações científicas, observou-se que o número de publicações envolvendo o estudo com a *Cannabis* em todo o mundo é menor do que realmente poderia existir, havendo uma lacuna no tempo de produção desses estudos. Percebe-se isso nos experimentos selecionados para essa revisão, havendo uma lacuna de 16 anos entre os estudos de Zuardi (1993) e Fusar (2009), supõe-se que esse tempo foi imposto por leis proibicionistas do uso da *Cannabis*, diminuindo o acesso à suas propriedades medicinais. Essa proibição e demonização da *Cannabis* ao redor do mundo, principalmente no Brasil, tornou mais complexo e burocrático a realização de estudos práticos com a planta e seus derivados.

Recentemente a Comissão de Narcóticos da Organização das Nações Unidas (ONU) retirou a maconha da lista de drogas mais perigosas do mundo, a retirada ocorreu a partir da recomendação da OMS, ao assumir as propriedades medicinais da *Cannabis*. A maconha estava posicionada ao lado de substâncias como a heroína, e agora encontra-se junto à morfina por exemplo. Essa ação corrobora positivamente no futuro da luta contra a criminalização da *Cannabis*, possivelmente, podendo

Tabela 1 - Levantamento bibliográfico de estudos experimentais em humanos e animais com canabinóides exógenos (CBD, THC e sintéticos) de 1982 a 2019

	Canabinoide	*Dose*	*Modelo experimental*	*Objetivo*	*Conclusão*	*Referência*
Humanos	THC	5 mg (2x ao dia, durante 3 semanas)	10 pacientes com TEPT crônico persistente	Investigar a tolerância, segurança e efeitos clínicos do THC como tratamento complementar de TEPT crônica persistente	Boa tolerância e segurança, redução da hiperexcitação de TEPT, melhora da qualidade de sono, redução da frequência de pesadelos	42
	CBD	300 mg/dia	40 pacientes saudáveis	Investigar os efeitos do CBD em sujeitos submetidos a falar em público	Diminuição da ansiedade pós-estresse.	43
	CBD	400 mg	10 homens saudáveis	Investigar se o CBD afeta a atividade neural que mediam a ansiedade	Uma única dose reduziu a ansiedade, sugerindo o efeito ansiolítico de CBD	37
	CBD	400mg	10 homens com transtorno de ansiedade generalizado	Investigar as bases neurofisiológicas dos efeitos do CBD	Diminuição da ansiedade e facilitação da habituação de ansiedade antecipatória na fobia social	44
	CBD	600 mg	24 pacientes com ansiedade social generalizada e 12 pacientes saudáveis	Investigar os efeitos subjetivos e fisiológicos de testes simulados de fala em público nos pacientes saudáveis e pacientes com transtorno tratados com CBD	Diminuição da ansiedade, diminuição do déficit cognitivo e da dificuldade de fala, inibição da fobia social	45
	CBD sintético	600mg	32 pacientes de alta paranoia	Investigar efeitos de uma única dose de CBD sintético sobre o pensamento paranoico e ansioso	CBD não foi capaz de reduzir a ansiedade e não teve efeito sobre fenômenos paranoides	46
	THC e CBD	10mg (THC) 600mg (CBD)	15 pacientes saudáveis	Investigar os efeitos do THC e CBD na função cerebral durante o processamento emocional	THC gerou efeitos ansiogênicos, CBD reduziu excitação autonômica e a ansiedade subjetiva.	41
	THC e CBD	THC (0,5 mg/kg), CBD (1 mg/kg), THC + CBD (0,5 + 1 mg/kg)	8 pacientes saudáveis	Investigar se o CBD consegue reduzir ansiedade gerada pelo THC em condições normais	CBD foi capaz de reduzir os efeitos do THC, THC teve efeito ansiogênico	47
	THC sintético	1 mg/kg e 50 mg/kg	Camundongos selvagens e mutantes	Investigar a base molecular do efeito ansiogênico dos canabinoides em altas doses em receptores GABAérgicos e glutamatérgicos.	Ativação de CB1 em neurônios GABAérgicos gera efeito ansiogênico em altas doses (efeito agonista), ativação de CB1 em neurônios glutamatérgicos gera efeito ansiolítico em baixas doses (efeito antagonista), modulado pelo receptor CB1	39
	CBD, e homólogos de CBD (HU-129, HU-252, HU-261)	CBD (5mg / kg), HU-219 (0,03-3,0mg / kg), HU252 (0,2-5 mg / kg) e HU-261 (0,3-10 mg / kg)	Ratos machos em grupos de 6 a 10	Investigar efeitos ansiolíticos de CBD, HU-219, HU-252 e HU-261 em ratos	HU-219 teve mais resultados que HU-252 e HU-261, sendo mais efetivo em amplas doses, havendo respostas semelhantes a CBD	48
	CBD	2,5, 5 e 10 mg/kg	Ratos machos em grupos de 6 a 10	Investigar a hipótese ansiolítica do CBD	CBD teve efeito ansiolítico nas três doses administradas, não havendo ligação com sedação ou locomoção prejudicada	49
	CBD	5 mg/kg/dia por 7 dias	154 camundongos machos expostos a TEPT	Investigar os efeitos de CBD sobre o efeito ansiogênico do TEPT	A administração repetida de CBD foi capaz de prevenir os efeitos ansiogênicos decorrente do TEPT	50
	CBD	15, 30 e 60 nmol	Ratos machos	Investigar se os efeitos de CBD são influenciados pelo modelo animal	CBD apresentam efeitos ansiolíticos ou ansiogênico em diferentes espécimes	51
	CBD, THC, CBD + THC	Doses variadas	Ratos machos com ansiedade e depressão	Investigar avaliar os efeitos do CBD, THC, CBD + THC em ratos	THC teve efeito ansiolítico e antidepressivo em algumas doses	52

THC (Δ9-tetrahidrocanabinol); CBD (Canabidiol); TEPT (Transtorno de Estresse Pós-Traumático)

gerar aumento na produção de estudos com a *Cannabis*[57].

Segundo essas evidências, conclui-se que o sistema endocanabinoide está interligado com a modulação de comportamentos ansiosos. A interação entre os dois gera sinalização de endocanabinoides na modulação das respostas ansiosas, principalmente no hipocampo e amígdala. O aumento da sinalização sugere uma nova abordagem terapêutica, tendo em vista que a desregulação desse sistema é um fator desencadeador da ansiedade e outros transtornos relacionados ao estresse[36].

O uso da *Cannabis* é datado desde a antiguidade chinesa, sendo reconhecida para fins terapêuticos há 4 mil anos atrás, sendo registrados as primeiras receitas farmacêuticas baseadas na *Cannabis*. A *Cannabis* passou a ter um uso secular e sagrado por inúmeras culturas, sendo usada para fabricação de cordas, roupas, artesanato, elemento culinário, na medicina humana e animal, usada como energizante e revigorante, exercendo importância na história de diversas culturas no mundo[58].

Em síntese, nota-se que o uso da *Cannabis* adotada no âmbito terapêutico não é uma novidade, porém, as décadas de proibição promoveram o esquecimento da utilização terapêutica, impondo desafios para promoção de pesquisas e aplicação clínica dos canabinoides [54]. Em uma ótica comparativa, não há sentido em proibir uma substância medicinal usada há milênios e liberar substâncias como o álcool, este que foi responsável por 20 mil mortes ao ano no Brasil no período de 2010 a 2012, além de ser conhecido como substância danosa ao organismo[59]. Talvez essa inversão de prioridades se dê por conta da popularidade e ganhos fiscais que o álcool propicia no Brasil, ao contrário da *Cannabis* que, em sua maioria, vem do tráfico. Paralelamente a esse cenário, nos Estados Unidos em estados que legalizaram a maconha, não houve consequências adversas significativas, como é sugerido pelos opositores da legalização. Não havendo aumento ou redução da criminalidade em geral, constatou-se que a *Cannabis* medicinal pode ajudar na redução de taxas de mortalidade por drogas e suicídios, além do notório aumento da receita tributária estadual, arrecadando em média 50 milhões de dólares em receitas fiscais no estado da Califórnia[60].

Conclusão

Os artigos analisados revelaram indícios da atuação do canabinoides em regiões cerebrais específicas envolvidas na ansiedade, ocorrendo redução da ansiedade em níveis fisiológicos e subjetivos, o efeito ansiolítico ocorreu em modelos saudáveis e com transtornos ansiosos, além disso, foi mostrado a boa tolerância e segurança quanto ao uso dos canabinoides utilizados nas pesquisas.

Aparentemente, o CBD foi o canabinoide de maior resposta ansiolítica dos estudos. Entretanto, deve-se ressaltar que existe uma dualidade quanto aos artigos, alguns autores defendem os efeitos ansiolíticos da *Cannabis*, outros defendem seu efeito ansiogênico e outros não apresentam nenhum resultado satisfatório. Por esse motivo, mais estudos devem ser realizados a fim de elucidar com maior clareza o real efeito, sendo necessário promover estudos com maior amostragem de pacientes, padronização de dose e metodologia aplicada para se obter resultados mais fidedignos.

Por outro lado, a formulação farmacêutica de possíveis novos medicamentos contendo canabinoides devem ser estudadas mais a fundo, estabelecendo a padronização e produção de extratos de *Cannabis* seguindo as regulamentações estabelecidas pela ANVISA para fármacos, podendo assim, comprovar e assegurar sua qualidade, eficácia e segurança de uso.

Referências

1. Silva P, Maria S. Farmacologia. 8º ed. Vol. Cap. 34, Ansiolíticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
2. Nardi A E, Quevedo J, Silva A G. Transtorno de Pânico: Teoria e Clínica. 1º ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
3. American Psychiatric Association. DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5º ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
4. Nepon J, Belik S-L, Bolton J, Sareen J. The Relationship Between Anxiety Disorders and Suicide Attempts: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Depress Anxiety. 2010;27(9):791–8.
5. Silva T. Anxiety disorder and consumption of social media in Brazil. International Journal for Innovation Education and Research. 2020;8:316–26.
6. Afonso A, Reinas C, Roberto E, Campos E, Enrique E, Andrade H, et al. A Loucura e o Controle das Emoções. Minas Gerais: Laboratório de Psicofisiologia do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG; 1997.
7. Watanabe, Norio, Churchill, Rachel, Furukawa, Toshi A. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;
8. Imai H, Tajika A, Chen P, Pompoli A, Guaiana G, Castellazzi M, et al. Azapirones versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(9).
9. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S, Sager C, Amos T. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;(1).
10. Kapczinski F, Souza JJ dos S, Cunha AABM da, Schmitt

RR. Antidepressants for generalised anxiety disorder (GAD). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;(3).
11. Medicine I of. Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: An Assessment of the Evidence [Internet]. Washington, DC: The National Academies Press; 2008 [citado 1º de abril de 2021]. Disponível em: https://www.nap.edu/catalog/11955/treatment-of-posttraumatic-stress-disorder-an-assessment-of-the-evidence
12. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale: Farmacologia. 8º ed. Vol. Cap. 44, Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
13. Associação Brasileira de Psiquiatria. Projeto diretrizes – transtornos de ansiedade: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Psiquiatria; 2008.
14. Corrêa LT, Plata CF, Ricci EL, Nicoletti MA, Caperuto EC, Spinoza H de S, et al. Revisão Bibliográfica Sistematica - Sistema de Endocanabinoides Tendências de Uso na Farmacologia. BJFS. 2020;9(2):146–67.
15. Brenneisen R. In: ElSohly MA, organizador. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. (Forensic Science And Medicine).
16. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale: Farmacologia. Vol. Cap. 19, Canabinoides. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
17. Saito VM, Wotjak CT, Moreira FA. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? Rev Bras Psiquiatr. 2010;32(suppl 1):57–514.
18. Braga TMP, Silva VLO da, Oliveira JR de. A Utilização da Maconha Medicamentosa. Conexão Unifametro 2019 - Diversidades Tecnológicas e seus Impactos Sustentaveis; 30 out 2019; 2019; Fortaleza - CE: Unifametro.
19. Sastre-Garriga J, Vila C, Clissold S, Montalban X. THC and CBD oromucosal spray (Sativex®) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2011;11(5):627–37.
20. Wang T, Collet J-P, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. CMAJ. 2008;178(13):1669–78.
21. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. Br J Pharmacol. 2006;147(Suppl 1):S163–71.
22. Colizzi M, Bhattacharyya S. Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence. Neurosci Biobehav Rev. 2018;93:1–25.
23. Hayakawa K, Mishima K, Hazekawa M, Sano K, Irie K, Orito K, et al. Cannabidiol potentiates pharmacological effects of Δ9-tetrahydrocannabinol via CB1 receptor-dependent mechanism. Brain research. 2008;1188:157–64.
24. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. Br J Pharmacol. 2015;172(20):4790–805.
25. Starowicz K, Di Marzo V. Non-psychotropic analgesic drugs from the endocannabinoid system: "magic bullet" or "multiple-target" strategies? Eur J Pharmacol. 2013;716(1–3):41–53.
26. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. Brazilian Journal of Psychiatry. 2008;30(3):271–80.
27. Imprensa Nacional. Resolução Da Diretoria Colegiada - Rdc Nº 327, De 9 De Dezembro DE 2019 - DOU - Imprensa Nacional. 9 DEZ 2019.
28. Imprensa Nacional. Resolução Da Diretoria Colegiada - Rdc Nº 335, De 24 De Janeiro De 2020 - DOU - Imprensa Nacional. 24 JAN 2020.
29. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. Nature. 15 de dezembro de 1994;372(6507):686–91.
30. Kano M, Ohno-Shosaku, Takako, Hashimotodani, Yuki, Uchigashima, Motokazu, Watanabe, Masahiko. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. Physiological Reviews. 2009;89:309–80.
31. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Tonegawa T, Nakane S, Yamashita A, et al. Enzymatic synthesis of anandamide, an endogenous cannabinoid receptor ligand, through N-acylphosphatidylethanolamine pathway in testis: involvement of Ca(2+)-dependent transacylase and phosphodiesterase activities. Biochem Biophys Res Commun. 1996;218(1):113–7.
32. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 1992;258(5090):1946–9.
33. Juan AP, Nuria EC. Innovative Therapeutic Potential of Cannabinoid Receptors as Targets in Alzheimer's Disease and Less Well-Known Diseases. Current Medicinal Chemistry. 2019;26(18):3300–40.
34. Mastinu A, Premoli M, Ferrari-Toninelli G, Tambaro S, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic

syndrome and neuroinflammation. Horm Mol Biol Clin Investig. 2018;36(2).
35. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. Annu Rev Psychol. 2013;64:21–47.
36. Marco EM, García-Gutiérrez MS, Bermúdez-Silva F-J, Moreira FA, Guimarães F, Manzanares J, et al. Endocannabinoid System and Psychiatry: In Search of a Neurobiological Basis for Detrimental and Potential Therapeutic Effects. Front Behav Neurosci. 2011;5:63.
37. Crippa JA de S, Zuardi AW, Garrido GEJ, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, et al. Effects of Cannabidiol (CBD) on Regional Cerebral Blood Flow. Neuropsychopharmacology. 2004;29(2):417–26.
38. Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. Pharmacol Biochem Behav. 2005;81(2):331–42.
39. Rey AA, Purrio M, Viveros M-P, Lutz B. Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA(B) receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. Neuropsychopharmacology. 2012;37(12):2624–34.
40. Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. Braz J Psychiatry. 2010;32:556–66.
41. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, et al. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(1):95–105.
42. Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral Δ9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. Clin Drug Investig. 2014;34(8):587–91.
43. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. J Psychopharmacol. 1993;7(1 Suppl):82–8.
44. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FLS, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. J Psychopharmacol. 2011;25(1):121–30.
45. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. Neuropsychopharmacology. 2011;36(6):1219–26.
46. Hundal H, Lister R, Evans N, Antley A, Englund A, Murray RM, et al. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. J Psychopharmacol. 2018;32(3):276–82.
47. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. Psychopharmacology (Berl). 1982;76(3):245–50.
48. Guimarães FS, de Aguiar JC, Mechoulam R, Breuer A. Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze. Gen Pharmacol. 1994;25(1):161–4.
49. Guimarães FS, Chiaretti TM, Graeff FG, Zuardi AW. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. Psychopharmacology (Berl). 1990;100(4):558–9.
50. Campos AC, Ferreira FR, Guimarães FS. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: Possible involvement of 5HT1A receptors. Journal of Psychiatric Research. 2012;46(11):1501–10.
51. Marinho ALZ, Vila-Verde C, Fogaça MV, Guimarães FS. Effects of intra-infralimbic prefrontal cortex injections of cannabidiol in the modulation of emotional behaviors in rats: contribution of $5HT_1A$ receptors and stressful experiences. Behav Brain Res. 2015;286:49–56.
52. Liu J, Burnham M. The effects of CBD and THC in animal models of depression and anxiety. Clinical Neurophysiology. 2019;130(8):e118–9.
53. White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. J Clin Pharmacol. julho de 2019;59(7):923–34.
54. Carlini E, Molska G, Maia L, Zanatto R, Filev R. Cannabis no tratamento da epilepsia. In 2014. p. 2.
55. Colizzi, Marco, Bhattacharyya, Sagnik. Does Cannabis Composition Matter? Differential Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Cognition - PubMed. Current Addiction Reports. 2017;4:62–74.
56. Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No "Strain," No Gain. Front Plant Sci. 2018;9:1969.
57. Mayor S. WHO proposes rescheduling cannabis to allow medical applications. BMJ. 2019;364:l574.
58. Torcato CEM. A história das drogas e sua proibição no Brasil: da Colônia à República [text]. Universidade de São Paulo; 2016.
59. Garcia LP, Freitas LRS, Gawryszewski VP, Duarte EC. Uso de álcool como causa necessária de morte no Brasil, 2010 a 2012. Rev Panam Salud Publica. 2015;38:418–24.
60. Dills A, Goffard S, Miron J, Partin E. The Effect of State Marijuana Legalizations: 2021 Update. Cato Institute.

2021;PolicyAnalysis(908):40.

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/rbmc.v7i18.98

CAUSAS DA QUEDA PROGRESSIVA DAS TAXAS DE VACINAÇÃO PARA POLIOMIELITE NO BRASIL, NO ANO DE 2018

Causes of the progressive drop-in polio vaccination rates in Brazil in 2018

Caroline Cunha Fernandes Carvalho[1], Frederico de Miranda Filho[1], Roberpaulo Anacleto Neves[1,2]

[1] *Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás*
[2] *Faculdade da Polícia Militar – FPM*

Resumo

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise epidemiológica da cobertura vacinal para Poliomielite no Brasil em 2018. Trata-se de um estudo transversal com análise da cobertura vacinal de Poliomielite no Brasil, em 2018 e correlação com as variáveis: escolaridade, Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), assistência à saúde e acesso à internet. A coleta de dados foi realizada a partir do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Programa Nacional de Imunização (PNI), DataSUS. Os limites espaciais obtidos por meio dos sites do Laboratório de Processamento de Imagens e Geoprocessamento (LAPIG) e Pastagem. Os dados e limites espaciais foram tabulados e processados pelo programa *Microsoft Office Excel* 2010 e gerados os mapas, em formato *Shapefiles* (SHP), com auxílio do software *ArcGis*. Nas regiões Norte e Nordeste as coberturas vacinais foram satisfatórias (acima de 95%). Nas demais regiões as coberturas foram insatisfatórias na faixa etária entre um ano e dois anos incompletos. As regiões que não atingiram as coberturas adequadas foram as que apresentam maior IDH, maior escolaridade e maior acesso à internet, conforme esperado. A assistência à saúde não apresentou relação direta com os resultados. É necessária a elaboração de estratégias que objetivem alcançar as metas de vacinação em todo o país através da conscientização da população em relação a alguns temas como: a disseminação, principalmente pela internet, de conteúdos não confiáveis contra a vacinação; a importância de uma boa cobertura vacinal para a sociedade; o risco de epidemias de doenças que já haviam sido erradicadas; e a confiabilidade das vacinas.
Palavras-Chave: Cobertura vacinal; poliomielite; epidemiologia.

Abstract

The aim of this study was to carry out an epidemiological analysis of the vaccination coverage for Poliomyelitis in Brazil in 2018. This is a cross-sectional study analyzing the vaccination coverage of Poliomyelitis in Brazil in 2018 and correlation with the variables: education, Human Development Index (HDI), health care and internet access. Data collection was carried out from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and the National Immunization Program (PNI), DataSUS. The spatial limits obtained through the sites of the Image Processing and Geoprocessing Laboratory (LAPIG) and Pasture. Data and spatial limits were tabulated and processed by the Microsoft Office Excel 2010 program and maps were generated, in Shapefiles (SHP) format, with the aid of ArcGis software. In the North and Northeast regions, vaccination coverage was satisfactory (above 95%). In the other regions, coverage was unsatisfactory in the age group between one year and two incomplete years. The regions that did not reach adequate coverage were those with higher HDI, higher education and greater access to the internet, as expected. Health care was not directly related to the results. It is necessary to develop strategies that aim to achieve vaccination goals across the country through raising the population's awareness in relation to some topics such as: the dissemination, mainly on the internet, of unreliable content against vaccination; the importance of good vaccination coverage for society; the risk of disease epidemics that had already been eradicated; and the reliability of vaccines.
Keywords: Vaccine coverage; polio; epidemiology.

Contato para correspondência:
Roberpaulo Anacleto Neves

E-mail:
roberpaulo.neves@faculdadepm.edu.br

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 25/06/2021
Aprovado: 22/07/2021

CC BY NC ND

Introdução

A Poliomielite é uma doença infectocontagiosa que acomete indivíduos de qualquer faixa etária, com maior ocorrência, principalmente em crianças. Esta doença é causada por infecção pelo poliovírus, cujo período de incubação viral varia de dois a 30 dias. O aspecto clínico da Poliomielite é bastante amplo, que varia desde formas assintomáticas ou oligossintomáticas, semelhante a quadros virais (febre, dor de garganta), até a forma paralítica da doença, com sequelas permanentes, insuficiência respiratória e morte. Na forma paralítica ocorre perda da força muscular e reflexo sem perda da sensibilidade[1,2].

Nos primeiros anos de vida, os indivíduos acometidos passam por episódios de internações longas e inúmeros procedimentos médicos, portanto, além do dano físico, há um enorme dano psicossocial gerado pelo isolamento, separação da família e amigos, sentimentos de abandono, desamparo, medo, entre outros. Mesmo após a reabilitação, ainda existem muitas dificuldades a serem enfrentadas por sua condição física e pela barreira social aos deficientes físicos[3–5].

Ao avaliar a gravidade das sequelas, tanto precoce, quanto tardias e o fato de não existir medicamento efetivo para o tratamento, torna-se necessário rever as estratégias de prevenção da doença. Deve-se considerar a obtenção de dados epidemiológicos para orientar as estratégias, uma vez que existem vacinas seguras e imunogênicas que podem assegurar a erradicação da doença[6,7].

A campanha nacional de vacinação contra a Poliomielite é realizada pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS) em parceria com as secretarias estaduais e municipais de saúde. Esta estratégia tem como objetivo manter elevada a cobertura vacinal contra a Poliomielite, com intuito de evitar a reintrodução do vírus selvagem da Poliomielite, para manter o estado de eliminação dessa doença no país. Estas campanhas foram iniciadas em 1980, sendo o país livre da doença após 1990. A população alvo desta ação é composta de crianças de um a cinco anos incompletos e a meta mínima a ser alcançada corresponde a 95% de cobertura vacinal contra Poliomielite[4,8,9].

Apesar dos progressos alcançados desde o início do programa global de erradicação da Poliomielite, a doença permanece endêmica em alguns países (Afeganistão, Nigéria e Paquistão) e outros são considerados de risco para o agravo (aqueles com baixa cobertura vacinal, bolsões de não vacinados e que mantêm viagens internacionais ou relações comerciais com estes países). Portanto, reforça-se a necessidade da realização da campanha de vacinação para Poliomielite, a fim de alcançar crianças ainda não vacinadas ou que não obtiveram resposta imunológica satisfatória, minimizando o risco de adoecimento dessas crianças e, consequentemente, reduzindo ou eliminando os bolsões de não vacinados. No Brasil, as coberturas vacinais municipais ainda são heterogêneas e isso possibilita a reintrodução do poliovírus selvagem (comprometendo o processo de certificação de eliminação). Desta forma, é importante que autoridades, gestores e profissionais de saúde trabalhem para minimizar os riscos e a possibilidade de reintrodução do poliovírus no território brasileiro. A disseminação dessas informações de saúde pode permitir a tomada de decisões baseadas em evidências e a programação das ações de saúde. Assim, o estudo objetiva realizar análise epidemiológica da cobertura vacinal de Poliomielite no Brasil em 2018[4,8,10,11].

Métodos

Trata-se de um estudo transversal descritivo com análise da cobertura vacinal de Poliomielite no Brasil, referente ao ano de 2018 e correlação com as variáveis: índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM), índice de desenvolvimento humano municipal educação (IDHM Educação), percentual de pessoas que utilizaram a internet na população de 10 anos ou mais de idade, proporção de usuários coberto por equipe de saúde da família (ESF). A coleta de dados foi realizada a partir da base de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Programa Nacional de Imunização (PNI), DataSUS, os limites espaciais obtidos por meio dos sites do Laboratório de Processamento de Imagens e Geoprocessamento (LAPIG) e Pastagem. Os dados e limites espaciais foram tabulados e processados pelo programa *Microsoft Office Excel* 2010 e gerados os mapas, em formato *Shapefiles* (SHP), com auxílio do software *ArcGis*. Como o estudo foi realizado a partir de dados de domínio público informatizados, não foi necessária a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo a CONEP 466/12[12-14].

Resultados

Como pode ser observado na Figura 1, na sequência, nas regiões Norte e Nordeste as coberturas vacinais foram satisfatórias (acima de 95%). Nas demais regiões as coberturas foram insatisfatórias na faixa etária entre um ano e dois anos incompletos, sendo que na região Sul a cobertura vacinal da referida faixa etária foi 89,22%; na região Sudeste foi 86,9% e na região Centro Oeste foi 89,68%.

Em relação ao índice de desenvolvimento humano (IDH) das regiões foram (Gráfico 1): norte – 0,667; nordeste – 0,663; sudeste – 0,766; sul – 0,754 e centro-oeste – 0,757. O índice de desenvolvimento em educação (IDHM) das regiões foram: norte – 0,557; nordeste – 0,569; sudeste – 0,688; sul – 0,662 e centro-oeste – 0,665, representando o nível de escolaridade.

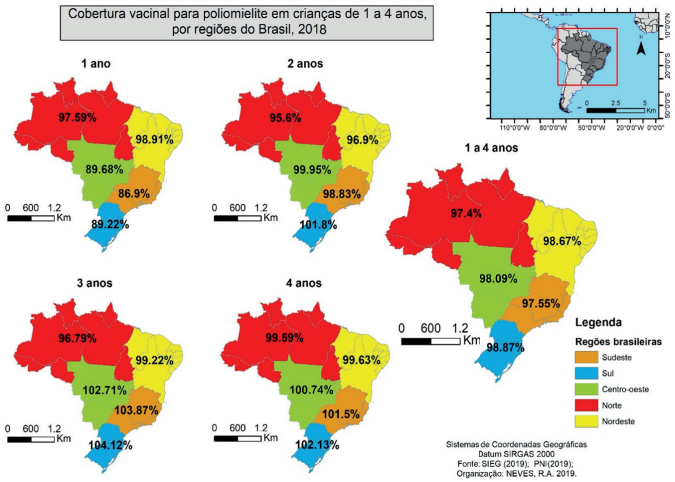
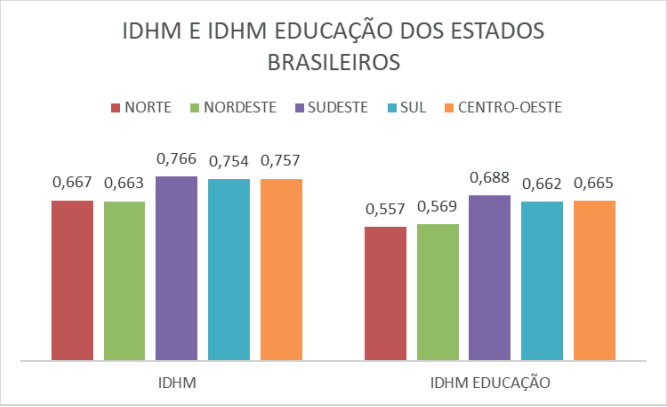


Figura 1. Cobertura vacinal para poliomielite em crianças de 1 a 4 anos, por regiões do Brasil, referentes ao ano de 2018.

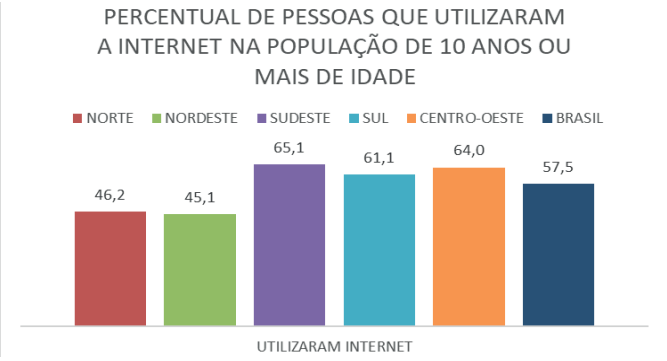
Gráfico 1. Relação do IDHM e IDHM Educação dos estados brasileiros.



Fonte: Índice de desenvolvimento humano e educação nas macrorregiões brasileiras: 2018. – Brasília: PNUD: IPEA: FJP, 2018.

Quanto a utilização da internet via dispositivos móveis ou *desktop/notebook/tablets*, o percentual de pessoas que utilizaram a internet foi maior nas regiões que não atingiram a cobertura vacinal (Gráfico 2): norte – 46,2%; nordeste – 45,1%; sudeste – 65,1%; sul – 61,1% e centro-oeste – 64%.

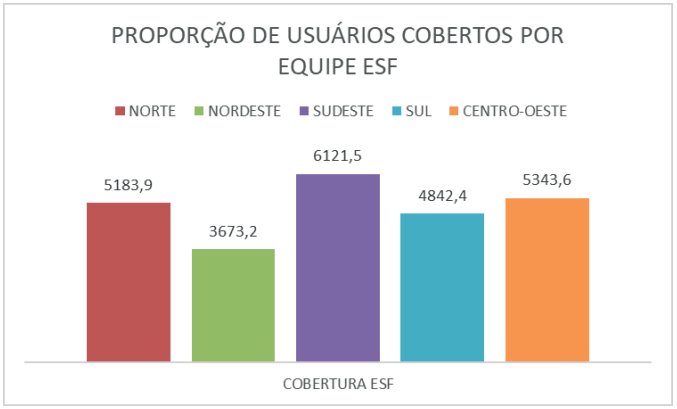
Gráfico 2. Percentual de pessoas que utilizaram a internet na população de 10 anos ou mais de idade.



Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2018.

Já a proporção de usuários cobertos por equipe ESF, que representa a assistência à saúde, não apresentou relação direta com os resultados (Gráfico 3): norte – 5183,9; nordeste – 3673,2; sudeste – 6121,5; sul – 4842,4 e centro-oeste – 5343,6.

Gráfico 3. Proporção de usuários cobertos por equipes de saúde da família.



Fonte: IBGE 2018 e DataSUS, 2018.

Discussão

Em levantamento realizado sobre o monitoramento da cobertura vacinal para Poliomielite, entre 1990 e 2016, foi satisfatório, ou seja, acima de 95% da população alvo, a partir de então, se iniciou um declínio na adesão da população persistindo até os dias atuais[15].

Quanto ao acesso à internet, a população que apresentou melhor nível socioeconômico, maior acesso à internet e maior IDH, exibiu menor cobertura vacinal nas regiões, chegando a 86,9% em crianças com até dois anos incompletos, enquanto nas regiões com menor IDH e menor índice de desenvolvimento em educação e menor acesso aos recursos digitais, a cobertura foi satisfatória para todas as faixas etárias. Neste contexto, estudos comparando diferentes países demonstraram que a alta escolaridade e status socioeconômico favoráveis não aumentam a taxa de vacinação. Os países que apresentaram as menores taxas de vacinação foram os que apresentam os níveis mais altos de escolaridade e bom acesso aos serviços de saúde[15].

Podemos citar prováveis razões para a ocorrência da queda da vacinação: percepção enganosa de que esta não é necessária, uma vez que a doença desapareceu; desconhecimento do Programa Nacional de Imunização (PNI); temor de reações adversas ou sobrecarga do sistema imunológico; falta de tempo dos cuidadores. Além disso, há profissionais de saúde que desaconselham determinadas vacinas. Outra razão citada é a falta de confiança por parte da população, em relação à eficácia e formulação das vacinas[15–17].

A cobertura vacinal também é influenciada pelo vínculo entre as famílias e os serviços de saúde, sendo maior nas

unidades públicas, onde as crianças têm maior probabilidade de estar com o cartão vacinal atualizado. Nestes serviços os profissionais são mais treinados para incentivar a vacinação. Além desses fatores, a queda da cobertura vacinal também se dá por movimentos antivacinas, há relatos da ocorrência dos mesmos no ano de 1800 contra a vacina da varíola, quando grande parte da população a percebeu como invasão de sua liberdade. No Brasil a manifestação mais conhecida foi a Revolta da Vacina em 1904[15,16,18].

Podemos perceber que os movimentos antivacinas estão crescendo e sendo fortalecidos graças ao aumento de informações incorretas compartilhadas pelas mídias digitais. Parte da população é influenciada por notícias falsas que circulam nas redes sociais e ações de grupos contrários à imunização. Na Europa e nos Estados Unidos, são comuns grupos que se embasam em notícias inverídicas ou alegam razões religiosas e filosóficas[15,16,19].

A queda da cobertura vacinal pode trazer grandes consequências, como epidemias frequentes de doenças que são imunopreveníveis (a exemplo do que está ocorrendo com o sarampo), além do risco de uma reintrodução do vírus selvagem da Poliomielite em nosso país[15].

Conclusão

Conclui-se que as coberturas vacinais não foram satisfatórias nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do país, locais onde foram observados melhores dados sociodemográficos e culturais – melhor IDHM, maior acesso à informação e melhores índices educacionais.

Portanto é necessário a elaboração de estratégias que objetivem alcançar as metas de vacinação em todo o país através da conscientização da população em relação a alguns temas como: a disseminação, principalmente pela internet, de conteúdos não confiáveis contra a vacinação; a importância de uma boa cobertura vacinal para a sociedade; o risco de epidemias de doenças que já haviam sido erradicadas; e a confiabilidade das vacinas.

Referências

1. Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde: CONASS. Coleção Progestores – Para entender a gestão do SUS [Internet]. 2007. 278 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/colec_progestores_livro6a.pdf
2. Hull HF, Ward NA, Hull BP, Milstien JB, de Quadros C. Paralytic poliomyelitis: seasoned strategies, disappearing disease. Lancet 1994;343:1331-7.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis B. Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde www.saude.gov.br/bvs [Internet]. 2014. Available from: http://editora.saude.gov.br
4. Brasil. Ministerio da Saúde. Secretaria de Vigilancia em Saúde. Departamento de Vigilancia Epidemiologica. Acidentes por Animais Peçonhnetos. In: Guia de vigilância em saúde. Ministério. Brasilia: Ministério da Saúde. Ms. 2014;1:719–38.
5. Brasil. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Síndrome pòs-Poliomielite e Co-morbidades / Ministério da Saúde, Diretrizes de Atenção á Reabilitação com Síndrome Pós- Poliomelite e Co-comorbidades / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. 2016.
6. Bricks LF, Moraes JC de. Riscos da poliomielite para adolescentes e adultos na era da pré-erradicação global. Rev Pan-Amazônica Saúde. 2014;4(2):63–72.
7. Statement M. Post Polio Syndrome Management and Treatment in Primary Care. Building. 2007.
8. Edição N, Silva A, Atlanta CDC, Branco CMC, Fm F. Boletim Epidemiológico Paulista 117. 2013;14:3–24. Available from: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/homepage/bepa/edicoes-2013/edicao_117_-_outubro_especial_carrapatos_parte_1.pdf
9. Eduardo MB de P. Vigilância Epidemiológica das Paralisias Flácidas Agudas/Manutenção da Erradicação da Poliomielite – importância, atividades, rotinas, fluxos operacionais, avaliação e pactuação. 2007; Available from: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/doc/if_pfapolio.pdf
10. Informe técnico campanha nacional de vacinação contra a poliomielite e o sarampo Santa Catarina. 2018.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos e speciais. 2006;188.
12. IBGE. Censo 2010: Síntese das das Etapas da da Pesquisa. 2010;27.
13. Sistema estadual de geoinformação – SIEG 2017. Disponível em: http://www2.sieg.go.gov.br/post/ver/169642/geoprocessamento Acesso em: 07 mar. 2019.
14. Instituto nacional de pesquisas espaciais – INEP. Introdução à Ciência da Geoinformação. Ministério da Ciência e Tecnologia. NPE-10506-RPQ/249. São José dos Campos, 2001.
15. Sato APS. Qual a importância da hesitação vacinal na queda das coberturas vacinais no Brasil ? Rev Saude Publica. 2018;1–9.

16. Zorzetto R. As razões da queda na vacinação. Pesqui Fapesp 2018; (270):19-24.
17. Sousa CDJ, Vigo ZDL, Palmeira CS. Compreensão Dos Pais Acerca Da Importância Da Vacinação Infantil. Rev Enferm Contemp. 2015;1(1):44–58.
18. Vasconcellos-Silva PR, Castiel LD, Griep RH. A sociedade de risco midiatizada, o movimento antivacinação e o risco do autismo. Cien Saude Colet [Internet]. 2015;20(2):607–16. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000200607&lng=pt&tlng=pt
19. Shimizu NR. Revista do Edicc. Rev do EDICC - ISSN 2317-3815 [Internet]. 2018;5(5):87–97. Available from: http://revistas.iel.unicamp.br/index.php/edicc/article/view/5963/7310.

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/rbmc.v7i18.99

AFECÇÕES DERMATOLÓGICAS EM PÉS DE MILITARES: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Dermatological conditions on military feet: narrative literature review

Liana Kalczuk[1], Priscila Correia Fernandes[1], José Elias Matieli[1]

[1]*Instituto Tecnológico de Aeronáutica – ITA*

Resumo

Este estudo teve como objetivo construir uma revisão bibliográfica Narrativa, versando sobre histórico, etiologia, diagnóstico, prevenção e tratamento das afecções dermatológicas mais comuns em pés de militares a partir da análise de artigos científicos sobre o tema. Foi realizada uma pesquisa nos bancos de dados PubMed, Lilacs e SciELO, em língua inglesa e portuguesa, com os descritores "trench foot", "military", "dermatophytosis" e "*Tinea pedis*", publicados no período entre 2002 e 2021. O pé de trincheira e as infecções fúngicas e bacterianas são as principais afecções que acometem os pés de militares. O uso constante de botas, a facilidade de contágio no ambiente militar e principalmente o ambiente interno do calçado são considerados fatores de risco. A prevenção e o tratamento destas afecções são ainda desafiadores. A desinfecção do calçado por gás ozônio mostra-se como estratégia preventiva destas condições. Enfatiza-se a complementação do tratamento preventivo com a desinfecção das botas militares como formas de se evitar baixas em missões por estas afecções podais, especialmente as infecciosas. Apesar de responder por expressivas baixas em cenários militares, as afecções nos pés continuam prevalentes neste segmento social. Estratégias preventivas devem ser mais sedimentadas nesta população. A introdução de tecnologias de desinfecção de botas parece ser promissora na redução da incidência das infecções podais.

Palavras-chave: pé de trincheira; militar; dermatofitoses; Tinea pedis.

Abstract

The aim of this study is to present an narrative literature review about the historical, etiological, diagnoses, prevention and treatment of the most prevalent foot dermatological conditions in the military. A research in PubMed, Lilacs and Scielo digital libraries was performed, in English and Portuguese, using the key words: "trench foot", ``military", "dermatophytosis" and "Tinea pedis" between 2002 and 2021. Trench foot, dermatophytosis and bacterial infections are the principal pathological foot conditions among the military. Regular use of military boots, contagiousness and especially the internal shoe environment are risk factors. Prevention and treatment of these conditions are still challenging. Ozone gas shoes disinfection can be a useful strategy for their prevention. Preventive strategies together with boots disinfection can avoid casualties during deployment.

Keywords: "trench foot", 'military", "dermatophytosis""Tinea pedis".

Contato para correspondência:
Liana Kalczuk

E-mail:
lianakalczuk@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 12/08/2021
Aprovado: 23/08/2021

CC BY NC ND

Introdução

As doenças dermatológicas dos pés de militares foram e ainda são responsáveis por incontáveis baixas nos teatros de operações da atualidade, em todos os ambientes do planeta[1]. Desde as comuns dermatofitoses dos pés (*Tinea pedis*), passando pelas infecções bacterianas até o famoso "pé de trincheira" das duas grandes guerras mundiais, as afecções podais respondem por significativo número de baixas de combatentes em diversos tipos de missões.[2]

Nos cenários atuais, onde os militares são deslocados para locais de combate, treinamento ou assistência em catástrofes, o cuidado com os pés ocupa lugar central na prevenção de baixas. Vários estudos apontam que os militares são população de risco para afecções nos pés.[3,4,5,6,7,8]

Sabe-se que botas e meias encharcadas ou úmidas por água ou suor são um ambiente propício para a maceração da pele dos pés e a proliferação de fungos e bactérias capazes de danificar os tecidos.[3,4,5,6] As dermatofitoses dos pés acometem até 70% do efetivo militar em vários países[4] e a colonização das lesões fúngicas em membros inferiores por bactérias resistentes à meticilina (MRSA) responde atualmente por 4% das internações e óbitos nas Forças Armadas dos EUA.[9]

Dada à importância do tema para os militares, a literatura cita várias estratégias para a prevenção destes problemas, como medidas de higiene podal, arejamento[10] e uso preventivo de antifúngicos tópicos[11,12,13] e o que pode contribuir para a resistência fúngica a agentes antifúngicos.[14] A desinfecção dos calçados tem sido foco de estudos nos últimos anos, uma vez que os calçados foram identificados como um grande reservatório de microrganismos responsáveis por infecções podais.[15,16] Luz ultravioleta e gás ozônio têm sido preconizados para esta desinfecção.[17,18,19,20,21,22] Técnicas de biologia molecular têm sido usadas para identificar diferentes cepas de microrganismos patogênicos em dermatofitoses nos pés, clarificando a resistência fúngica por meio do DNA.23,24 Este artigo faz uma revisão narrativa da literatura abordando a história das afecções nos pés de militares, etiologia, incidência destas lesões entre militares na atualidade e estratégias de enfrentamento, tendo sido consultadas as bibliotecas eletrônicas do PuBMed, LILACS, BIREME.

Métodos

Foi realizada uma busca bibliográfica por artigos nas bases eletrônicas de dados do National Center of Biotechnology Information US (PubMed), da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde ou Biblioteca Regional de Medicina (LILACS/BIREME), e no Google Scholar, nas línguas inglesa e portuguesa. Foram elencados os artigos publicados entre os anos de 2002 e 2021, usando-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou palavras-chave: "*trench foot*", "*dermatophytosis*", "*military*" e "*Tinea pedis*" e seus equivalentes em português. Cada DeCS foi utilizado de modo isolado ou combinado.

O uso destas palavras-chave resultou em 589 artigos nas bases de dados utilizadas. Neste conjunto de artigos, foram utilizadas as seguintes ferramentas automáticas de busca: a. artigos com texto integral disponível, b. em idiomas português e inglês e 3. publicados entre 2002 e 2021, resultando em 218 artigos (198 no PubMed, 11 no LILACS/BIREME e 9 no Google Scholar). A partir da leitura de seus resumos, foram selecionados 38 artigos que estavam dentro do escopo do trabalho. A exclusão foi feita de forma manual e o critério de exclusão principal foi dos artigos que não tratavam do ambiente militar. Como critérios de exclusão secundários, utilizamos: artigos duplicados, artigos que não tivessem como foco aspectos médicos (artigos de história geral que apenas mencionavam os pés-de-trincheira), artigos que tratavam de outras afecções e aqueles que apenas citavam as dermatofitoses podais.

Durante a leitura dos textos completos, foram ainda incluídos nas análises três dos artigos por meio da técnica de *Snowballing* a partir da bibliografia citada (*backward snowballing*) de artigos selecionados pelo método anterior (*string*).[1]

O elenco dos 38 artigos selecionados foi lido em sua versão completa, de modo a fornecer subsídios para a montagem deste artigo nos subtítulos Epidemiologia; Pé de trincheira, Diagnóstico e Prevenção e Tratamento. Sites comerciais também foram visitados para compor o subtítulo Prevenção e Tratamento.

Resultados

Foram selecionados para compor este trabalho 38 artigos, teses ou monografias, Estes 38 trabalhos foram divididos de acordo com as seções "Epidemiologia", "Pé de trincheira", "Diagnóstico" e "Prevenção e tratamento". O fluxograma (Fig. 1) a seguir mostra o método usado nesta revisão bibliográfica e os resultados obtidos:

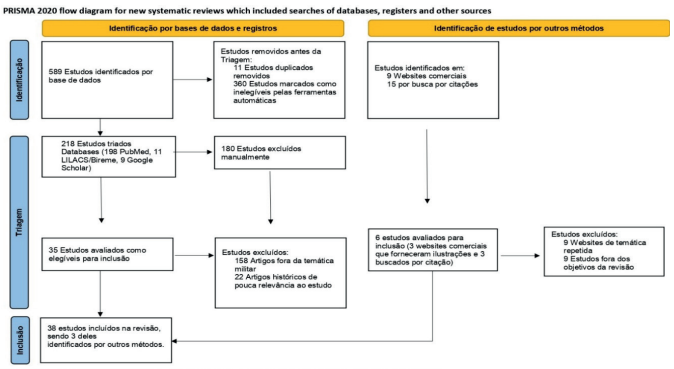


Fig. 1- Fluxograma PRISMA 2020. Fonte: http://www.prisma-statement.org. Acessado em 20 de agosto de 2021.

Epidemiologia

Os militares são bastante afetados pelas condições infecciosas dermatológicas nos pés, sendo grupo de risco para estas condições.[3,6] As condições de trabalho dos militares facilitam o aparecimento de feridas resultantes de contusões, arranhões, cortes e maceração dos tecidos, especialmente de membros inferiores. Todas as feridas militares apresentam algum grau de colonização bacteriana ou fúngica e estão sujeitas à infecção. Feridas infectadas em militares são dolorosas, de difícil cicatrização, frequentemente levam à hospitalização e podem levar à morte.[3]

Sabe-se que as dermatofitoses nos pés (infecções fúngicas na pele e unhas causadas por dermatófitos, grupo de fungos queratolíticos capazes de infectar as camadas superficiais da pele, unhas e pêlos de animais e humanos) comprometem até 70% do efetivo militar, dependendo das condições ambientais do calçado, como umidade e frequência de higienização.[4]

As cinco condições dermatológicas mais prevalentes em militares são as infecções fúngicas (dermatofitoses), as dermatites alérgicas, as mordidas de inseto, infecções bacterianas e a acne. Já nos civis, prevalecem as dermatites alérgicas, a acne, os tumores benignos da pele, as infecções virais e as desordens pigmentares, nesta ordem.[5]

Cerca de 1300 soldados coreanos foram avaliados dermatologicamente e constatou-se que a *Tinea pedis* foi a segunda enfermidade mais prevalente, precedida pela acne. Os militares são grupo de risco para infecções fúngicas podais devido ao uso de botas de couro oclusivas, ao trauma podal ocasionado por exercícios físicos e à higiene deficiente[8].

Segundo metanálise publicada em 2018,[1] a incidência de infecções fúngicas como a *Tinea pedis* é significativamente maior em militares do que em civis, atingindo mais homens do que mulheres e é altamente prevalente em militares em missões de combate e de paz, representado um problema médico e social neste grupo em particular, sendo que militares da Infantaria de patentes mais baixas são ainda mais atingidos. Segundo este estudo, as dermatofitoses de pés atingem cerca de 60% dos militares israelenses, 90% nas forças de defesa do Japão, 60% dos militares coreanos, 49% dos militares envolvidos na Guerra da Croácia e 32% dos militares na Dinamarca. Entre policiais sul-africanos, o índice é de 76,9%. Em países onde predominam climas desérticos, como a Líbia, o índice é menor, de 25%, chegando a somente 2,8% no Paquistão. No Brasil, estima-se que 45% dos soldados tenham frieiras ou pé de atleta, causados principalmente por *T. rubrum, T. mentagrophytes, T. tonsurans, T. verrucosum e T. interdigitale*. As roupas fechadas, o uso constante de botas, o estresse físico e emocional, o suor e o compartilhamento de estruturas como banheiros, chuveiros e piscinas facilitam o desenvolvimento das dermatofitoses.

Em outro estudo,[7] soldados israelenses tiveram seus pés analisados pelo *Athlete´s Foot Severity Index,* onde se verificou que 60% dos soldados analisados eram acometidos pela *Tinea pedis,* sendo esta condição positivamente associada ao sexo masculino e à Infantaria. O uso de banheiros compartilhados e de botas militares por longos períodos são as explicações dos autores para esta associação positiva.

Nos Estados Unidos, sabe-se que as infecções de pele e tecidos moles por MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) tornaram-se endêmicas em algumas populações, como entre recrutas de infantaria.[32,33] As infecções por MRSA são bastante prevalentes entre militares ao redor do globo há décadas e a literatura mostra a preocupação constante com o monitoramento desta infecção dentro e fora dos Estados Unidos.[34] Nos dois primeiros anos de serviço militar, as internações por MRSA só perdem para as de *influenza* e pneumonia.[9]

Pé de trincheira

As condições patológicas dos pés de combatentes são descritas na literatura há mais de dois séculos. A mais famosa delas, o pé de trincheira, foi primeiramente descrita pelo médico Dr. Dominique Jean Larrey, cirurgião do exército de Napoleão Bonaparte, em 1812, como sendo decorrente da imersão dos pés em um meio ambiente úmido, frio e sem condições sanitárias adequadas. [2] Na Primeira Guerra Mundial, milhares de soldados britânicos pereceram por causa desta condição. Embora muito já tenha sido publicado a respeito da prevenção do pé de trincheira, os britânicos tiveram que novamente lidar com a afecção na Guerra das Malvinas, em 1982.[25] A figura abaixo é uma fotografia dos pés de um soldado acometido pelo "pé de trincheira" e que os teve amputados:

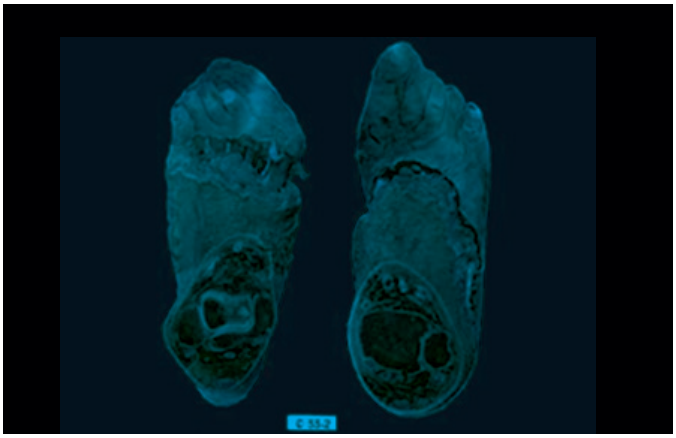


Figura 2. Robin A. Cooke, Arquivos. Pés de trincheira amputados. I World War. Fonte: https://www.tropmed.org/wp-content/uploads/2018/05/Prof-Cooke.pdf. Acessado em 22 de abril de 2021.

O pé de trincheira ou pé de vala é uma entidade patológica ainda não totalmente compreendida. [26] É considerado uma lesão não congelante frequentemente complicada por infecção, na qual a exposição a temperaturas frias ou quentes, combinada com a umidade, resulta em uma vasoneuropatia periférica. A presença de traumas físicos, infecções bacterianas ou fúngicas, desnutrição, hipertensão venosa e linfedema significam que alguns indivíduos apresentam maior risco de pé de trincheira. O pé de trincheira pode ser evitado aquecendo os pés, trocando-se as meias, mantendo-se ativo, esfregando-se a pele com óleo e inspecionando regularmente os pés.[27]

Contudo, o pé de trincheira pode ocorrer em temperaturas bem superiores aos 16ºC (a hiperhidrose, condição de suor excessivo, pode ocorrer nos pés dentro de botas em locais quentes), podendo se desenvolver num prazo de pouco mais de 10h, ou seja, é uma condição de instalação muito rápida.[27]

Devido às condições ambientais crônicas de umidade, frio ou calor excessivo dentro dos calçados, ocorre vasoconstrição dos capilares, levando à isquemia dos tecidos, maceração da pele e por seguinte necrose tecidual. Nas primeiras 24 a 48h, há alternância entre vasoconstrição e vasodilatação, com dor em queimação, edema, equimose e ulceração. Após 2 a 6 semanas, sobrevêm cianose e sensibilidade aumentada ao frio. O tratamento preferencial deve ser feito na fase de 24 a 48h após exposição ao frio, com arejamento do membro ao ar quente e seco.[28]

Os sinais e sintomas clínicos do pé de trincheira incluem a sensação de dor e formigamento nos pés, seguido por dormência e edema (os pés podem ficar com o dobro do tamanho normal) e alterações na coloração da pele (vermelhidão ou arroxeamento). Conforme a doença progride, há piora da dor e podem ser visualizadas áreas de necrose com odor fétido característico e abrem-se fissuras na pele por onde penetram microrganismos oportunistas.[29] A pele, de tão macerada e necrosada, costuma se soltar dos pés. Se a condição não receber tratamento, a gangrena se instalará e o único tratamento disponível para se evitar a sepse e a morte do doente é a amputação do pé afetado.[28]

Atualmente, a condição é vista em triatletas, militares em missões de combate ou paz ao redor do mundo, moradores de rua, pescadores.[30] Por meio de biópsias e avaliações sensoriais de soldados que tinham sofrido danos por frio nos pés há mais de 4 meses, o pé de trincheira foi classificado como uma neurovasopatia dolorosa, na qual a isquemia causada pelo frio produz um aumento da vascularização do pé, em conjunto com a presença de fibras nervosas anormais e desproporcionais.

As figuras abaixo ilustram a prevenção dos pés de trincheira (esquerda) e o pé de trincheira em atletas (direita):

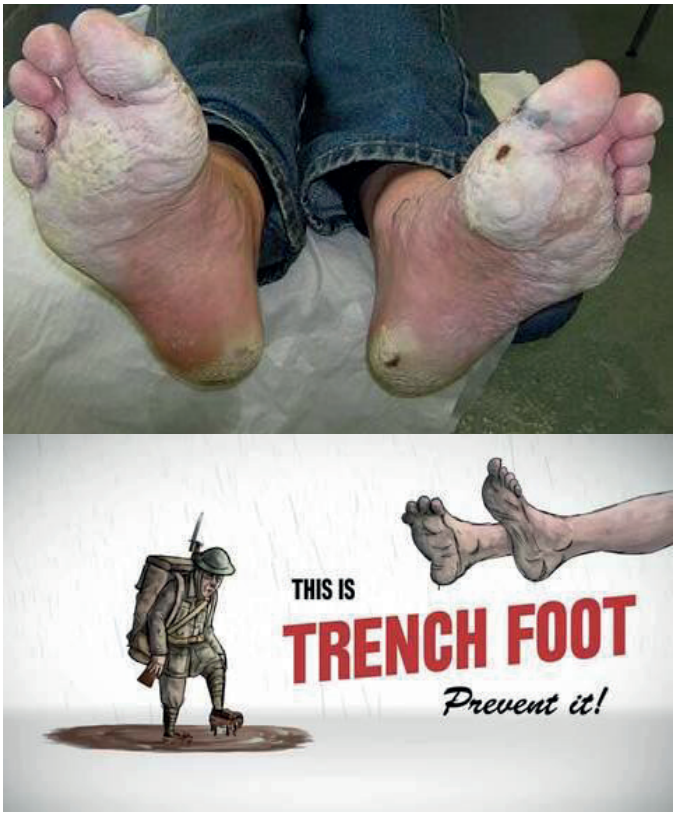


Figura 3. À esquerda, cartaz da I Guerra Mundial alertando para a prevenção do pé de trincheira. À direita, pé de triatleta após competição. Fonte: https://www.hobyanddistricthistory.co.uk/trench-foot/ e https://www.foot-pain-explored.com/trench-foot.html. Acessado em 22 de abril de 2021.

A literatura descreve algumas lesões nos pés observadas nos corredores e caminhantes da região do Grand Canyon, nos Estados Unidos, onde as temperaturas atingem facilmente os 40ºC, podendo chegar a 50ºC em alguns locais. Localmente, estas lesões são chamadas "Tolio", em alusão à poliomielite, já que são altamente incapacitantes. Consistem basicamente na queratólise dos pés por bactérias do calçado do caminhante, especialmente em calçados fechados e apertados, com grande condição de umidade e calor.[31]

Diagnóstico

Em um estudo envolvendo militares na região Centro-Oeste do Brasil,[35] verificou-se que o gênero *Trichophyton* foi o mais prevalente entre os dermatófitos encontrados nas lesões fúngicas entre militares, infectando preferencialmente a pele (83%) e as unhas (17%). O alto risco de infecções fúngicas no grupo militares deve-se ao clima da região, à necessidade do uso da bota diariamente, ao compartilhamento de vestiários e à higienização insuficiente de meias, pés e calçados.

Em revisão sistemática da literatura sobre dermatofitoses no Brasil,[36] verificou-se que a exata prevalência destas é desconhecida, acometendo cerca de 25% das populações estudadas

por cultura de fungos e biologia molecular. *T. rubrum, T. interdigitale* e *T. mentagrophytes* foram os microrganismos encontrados mais comumente nas lesões.

Por meio de biologia molecular de alto desempenho, sorologia e ensaios microbiológicos padronizados, foram analisados abscessos cutâneos e celulites em soldados americanos em período de treinamento, verificando-se que a celulite foi associada aos membros inferiores e o abscesso ao *S. aureus*. O *Rhodanobacter terrae* foi o microrganismo mais prevalente nos microbiomas estudados. Embora as bactérias encontradas nos sítios investigados sejam comuns às infecções de pele e tecidos moles, a tecnologia molecular de alto desempenho mostrou a presença de bactérias atípicas, o que pode indicar um novo papel destas na patogênese da celulite.[6]

Também por meio de técnicas de biologia molecular (PCR), T. *mentagrophytes* e *T. interdigitale* foram identificados como os fungos mais prevalentes em amostras de pele, cabelo e unhas na região subtropical do nordeste do Irã. O *T. benhamia* aparece como novo agente etiológico de dermatofitoses naquela região.[37]

Foi realizado um re sequenciamento do genoma de 48 amostras de *T. rubrum*, agente etiológico de dermatofitoses ao redor do mundo, para uma melhor percepção da resistência deste a drogas antifúngicas. Sua estrutura populacional pode ser subdividida em apenas dois grupos, com baixa diversidade genética. O gene TERG_08771 está associado à resistência dele ao voriconazol. Outros estudos moleculares são necessários para uma melhor compreensão deste fungo.[23]

Usando-se a técnica de NGS (*non-transcribed spacer region*) como marcador molecular, treze diferentes subespécies foram caracterizadas a partir de 64 amostras de *T.mentagrophytes*, obtidas clinicamente e isoladas por características fenotípicas. A caracterização de cepas por técnicas de biologia molecular permite a compreensão de mecanismos de resistência fúngica a antimicrobianos.[24]

Em um estudo observacional inédito envolvendo 420 pacientes,[15] verificou-se que quanto maior a temperatura, a umidade e o ponto de orvalho dentro do calçado maior era a incidência de *T.pedis*. Esta incidência era maior em homens do que em mulheres e tinha relação com a estação do ano e o tipo de sapato usado: sapatos fechados, como botas, e de material sintético, ofereceram as melhores condições de temperatura e umidade para o aparecimento da dermatofitose nos pés. Desta forma, foi demonstrado que a incidência de *T. pedis* está relacionada ao meio ambiente interno do calçado.

Em um estudo de 2019,[16] investigou-se a presença de fungos nos sapatos de segurança de trabalhadores de uma fábrica no Japão. Os autores acreditam que a razão pela qual as dermatofitoses continuam presentes na população japonesa, apesar da disponibilidade de agentes antifúngicos, seja principalmente a reinfecção por dermatófitos remanescentes no ambiente, neste caso, no interior dos calçados dos trabalhadores. Os autores coletaram a poeira de dentro do calçado sobre uma lâmina de vidro, pingaram hidróxido de potássio em solução a 20% sobre a coleta e aqueceram em bico de Bunsen por um minuto. As amostras foram observadas em microscopia óptica para visualização de hifas e leveduras. Cerca de 40% dos calçados de trabalhadores com T. pedis estavam contaminados com *Trichophyton spp.*

Prevenção e tratamento

A prevenção das afecções nos pés de militares passa sempre pela retirada rotineira das botas, arejamento, higienização, secagem dos pés e trocas de meias.[26] Com o objetivo de divulgar estratégias e técnicas de prevenção de afecções nos pés entre militares, foi publicado o "Manual educativo de prevenção do pé de trincheira: validação de um manual educativo para militares do Exército Brasileiro". Neste manual estão ilustradas, de modo didático e de forma direcionada aos Sargentos da Escola de Armas do Exército, formas de identificação, prevenção e tratamento do pé de trincheira, envolvendo as atitudes de retirada das botas, higienização e arejamento dos pés.

Atualmente, a recomendação do Centro de Controle de Doenças Norte-Americano é a de identificar e tratar o pé de trincheira o mais rapidamente possível, mantendo o pé aquecido, limpo e seco. Medicamentos para dor neuropática são de grande valia e o paciente deve ser frequentemente avaliado pelo médico emergencista, o cirurgião vascular e a equipe de saúde.[25]

Como teste de um protocolo de higiene para militares, tentou-se o uso da clorexidina tópica uma vez por semana e de medidas de higiene, incluindo o uso de roupa impregnada por este ativo, mas não foram suficientes para mitigar o percentual de infecções bacterianas por MRSA neste grupo.[9]

Já para a prevenção e tratamento das dermatofitoses nos pés de militares, os agentes antifúngicos são distribuídos entre vários exércitos ao redor do mundo. As figuras abaixo ilustram um creme e um talco antifúngico destinado às tropas norte-americanas:

Entretanto, agentes antifúngicos de largo espectro usados contra *Tinea pedis*, como o clotrimazol, apresentam resistência fúngica com o uso contínuo, o que se potencializa em indivíduos imunodeprimidos, que pode ser a condição de combatentes.[11]

A 8-iso-prostaglandina, um marcador de estresse oxidativo,

Figura 4. Imagem de produto dermatológico comercial para militares. Fonte: http://www.caplock.com/Anti_Fungal_Treatment.htm. Acessado em 19/4/2021.

está presente em alta concentração nas áreas acometidas por *Tinea pedis*, sendo que o zinco e o selênio estão depletados nas mesmas regiões.[12] Sugere-se o uso de antifúngicos conjugados ao zinco e ao selênio para otimizar os resultados dos primeiros em dermatofitoses dos pés.

A segurança e a eficácia da solução de terbinafina a 1% em aplicação única para o tratamento da *Tinea pedis* versus placebo na população chinesa.[13] De acordo com o estudo, uma única aplicação tópica da solução foi eficaz para o tratamento da T. pedis.

Com relação ao antifúngico terbinafina, largamente utilizado para dermatofitoses, verificou-se que a resistência fúngica se estabelece devido às mutações no gene da Esqualeno Epoxidase e que a crescente exposição ao agente antifúngico favorece o aparecimento de cepas resistentes.[14]

Em uma revisão sistemática versando sobre os tipos de tratamento tópico e sistêmico para dermatofitoses,[4] concluiu-se que o tratamento das dermatofitoses tem se tornado cada vez mais desafiador, com poucos *guidelines* na terapia tópica e menos ainda nas sistêmicas. A terbinafina parece ser o tratamento de escolha para *T. corporis/cruris/pedis* para lesões cutâneas limitadas. Para lesões mais extensas, a falta de informações sobre posologia e duração do tratamento é marcante, havendo necessidade de mais pesquisas sobre o tratamento de dermatofitoses.

Testou-se a eficácia do tratamento com água ozonizada e óleo ozonizado versus cetoconazol e naftifine hydrochloride em creme para o tratamento de T. pedis.[17] Os autores concluíram que a água ozonizada/óleo ozonizado foi tão eficaz quanto o cetoconazol e naftifine, sem os efeitos colaterais adversos destes, especialmente em tratamentos mais longos.

O óleo ozonizado é tratamento seguro e efetivo para a T. pedis, já que não determina resistência fúngica e não apresenta efeitos colaterais, igualando-se em eficácia ao cetoconazol.[18]

O efeito do gás ozônio foi estudado em 50 cepas de *Candida albicans*. O gás ozônio foi altamente eficiente na destruição de leveduras de Candida e no impedimento de formação do tubo germinativo.[19] A água ozonizada foi efetiva na destruição de E. coli, S. aureus e de esporos de B. atrophaeus.[20]

O gás ozônio foi eficaz na eliminação de *T. rubrum* e *T mentagrophytes*, duas espécies fúngicas comumente encontradas em T. pedis e onicomicoses, eliminando mais de 99,9% de microrganismos de todas as amostras testadas. O uso do ozônio, em suas várias formas de utilização, conjugado aos antifúngicos sistêmicos, poderia elevar as taxas de sucesso do tratamento de dermatofitoses.[21]

A eficácia do gás ozônio na eliminação de patógenos de calçados foi testada por meio de um dispositivo de sanitização com base no gás ozônio (Sani Sport, Canadá). Com uma gaze, foram colhidos esfregaços do interior dos calçados de pacientes portadores de onicomicoses e *T. pedis* e cultivados em ágar e caldo, por 7 dias a 30ºC, antes e depois da sanitização dos calçados. A partir dos esfregaços obtidos dos calçados sanitizados, praticamente não houve crescimento de colônias fúngicas, ou seja, o gás ozônio foi extremamente eficaz na destruição destes microorganismos.[22] Este dispositivo patenteado opera em modelo fechado, iniciando com a remoção do ar de dentro da câmara e posterior injeção de ozônio, como na foto abaixo:

Figura 5. Sanitizador SaniSport. Fonte:https://www.sani-sport.com/sanitizing-machine/supreme.aspx.Acesso em 15 de abril de 2021.

No mercado, encontramos outros modelos de geradores de ozônio que objetivam a desinfecção dos calçados. São de baixo custo, mas de modelo aberto, onde o gás é injetado dentro dos calçados sem anterior remoção do ar. Não foram encontrados apontamentos científicos que garantam a eficácia de tais modelos:

Com o objetivo de prover um modelo *in vitro* para cultivo

Figura 6. Aparelhos para desinfecção de calçados com gás ozônio. Fonte: https://www.banggood.com. Acessado em 06 de julho de 2021.

de dermatófitos em calçados e testar um dispositivo de desinfecção ultravioleta para calçados, calçados de couro e esportivos foram infectados com *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*, que foram incubados a 35ºC por 4 a 5 dias. O interior dos calçados foi raspado com lâminas de bisturi após o tratamento dos sapatos e o conteúdo foi cultivado para testar a eficácia do dispositivo de sanitização.[38] O tratamento com ciclos de radiação ultravioleta reduziu a carga fúngica dos calçados.

Discussão

A revisão da literatura mostrou que as afecções podais entre os militares são bastante frequentes entre os militares, atingindo de 45 a 70% do efetivo e respondendo por significativas baixas em missões.[3,4,5,6,7,8] As causas deste fato são o uso contínuo de calçados fechados, como as botas, o que propicia um ambiente com as condições ideais para o desenvolvimento de fungos e outros microrganismos; escasso tempo para remoção dos calçados e arejamento dos pés; higiene deficiente e compartilhamento de ambientes úmidos como vestiários.[1,26,27,28,29,30]

O tipo de afecções podais relatadas em militares também parece ter se alterado ao longo do tempo.[10,35] Enquanto os relatos de "pé de trincheira" predominaram até pouco depois da II Guerra Mundial,[2] atualmente as infecções fúngicas e bacterianas[32,33,34,35] parecem ser as patologias mais frequentes nos Exércitos, segundo o que mostra a literatura. Apesar do "pé de trincheira" ser uma entidade patológica com longo histórico na literatura médica mundial, sua etiologia ainda não é totalmente compreendida, sabendo-se que tanto condições de frio como calor contínuo podem produzir condições para uma neurovasopatia podal, com adicional queratólise e infecção agressiva por microrganismos já presentes nos pés ou nos calçados, culminando com necrose dos tecidos e amputação dos membros inferiores.[27,28,29,30]

A melhoria das condições de saúde dos combatentes atuais, em comparação aos soldados das duas grandes guerras, além da eficácia da prevenção e do tratamento precoce do "pé de trincheira" parecem ter contribuído largamente para o declínio de sua incidência.

No Brasil, em contraste com a literatura internacional, foram encontrados pouquíssimos estudos de medicina militar versando sobre o pé de trincheira, destacando-se um manual de identificação e prevenção desta afecção que foi validado entre militares do Exército Brasileiro[10]. Há vários artigos históricos brasileiros que citam o pé de trincheira em ambiente militar, mas tem como escopo o panorama político-histórico das grandes guerras mundiais e foram excluídos dos artigos selecionados para esta revisão.

Estudos realizados a partir do início do século XXI mostram que as dermatofitoses e infecções bacterianas em pés de militares são as patologias podais que predominam atualmente em militares ao redor do globo, com alta incidência e morbidade, afetando sobremaneira a população militar quando comparada à civil. No Brasil, há apenas dois estudos versando sobre a incidência de dermatofitoses em militares, que apontam taxas de 25 a 83% nesta população.[35,36]

Enquanto estudos norte-americanos apontam *S. aureus, Rhodanobacter terrae*

e bactérias atípicas como principais agentes etiológicos de infecções bacterianas em pés de soldados.[6] Grande parte das dermatofitoses em pés de militares é causada por fungos do gênero *Trichophyton,* sendo as espécies *T. rubrum, T. interdigitale* e *T. mentagrophytes* as mais comumente encontradas.[35,36] Recentes publicações usando biologia molecular puderam identificar várias cepas ou subespécies para *T. mentagrophytes e T. rubrum*[23,24] apontando variações genéticas entre elas como responsáveis pela resistência a antifúngicos. Outro estudo usando PCR identificou o *T. benhamiae* como novo agente etiológico para dermatofitoses podais no Irã.[37] O uso desta tecnologia em futuras publicações possibilitará o melhor entendimento etiológico destas afecções e os mecanismos da resistência fúngica aos agentes antimicrobianos.

A prevenção e o tratamento das dermatofitoses e infecções bacterianas podais em militares continuam a ser desafiadores, uma vez que nem sempre medidas de arejamento e higiene dos pés são possíveis de serem realizadas com a devida regularidade em exercícios de campanha e os agentes antimicrobianos, especialmente os antifúngicos, têm sua eficácia comprometida pela resistência fúngica em poucas aplicações, sendo reservados ao tratamento, não à prevenção das afecções. A água ozonizada e o óleo ozonizado mostraram-se tão eficazes no tratamento das dermatofitoses em pés quanto os antifúngicos, tendo o benefício de não induzir resistência fúngica.[17,18,19,20,21]

A descoberta, em 2014, de que o calçado é a principal fonte

de contaminação microbiana dos pés pôs em xeque as estratégias preventivas centradas somente na higiene podal dos militares e incentivou pesquisas focadas na desinfecção dos sapatos.[15,16] Mais recentemente, pesquisadores canadenses desenvolveram um aparelho sanitizador de calçados e botas militares por meio do gás ozônio, conseguindo 99,9% de eficácia na eliminação de *T. rubrum* e *T mentagrophytes*.[22] O gás ozônio é consagrado mundialmente na desinfecção de água, frutas, verduras, animais, objetos, uma vez que possui propriedades antifúngicas, antivirais, antibacterianas e de degradação de matéria orgânica, não havendo relatos de resistência microbiana a ele[19] (Zargaran e colaboradores.,2017; Jianyun e colaboradores, 2018). São encontrados comercialmente alguns outros dispositivos que anunciam a desinfecção de calçados por ozônio, por vezes em conjunto com a luz ultravioleta, mas não foi encontrado suporte científico que garanta a eficácia de tais dispositivos em sistema aberto, ao contrário do equipamento de sistema fechado canadense.

Conclusão

As dermatofitoses e as infecções bacterianas dos pés de militares são na atualidade as afecções podais mais prevalentes neste grupo social, com incidência significativamente maior neste grupo em relação a civis. Já há relatos de avanços significativos na literatura internacional no entendimento da etiologia, prevenção e tratamento do pé de trincheira, bem como a biologia molecular tem contribuído para elucidar o diagnóstico das afecções dermatológicas nos pés. São necessários mais estudos para se entender a epidemiologia destas afecções em militares brasileiros.

Para a prevenção das afecções podais em militares, as estratégias preventivas baseadas na higiene e arejamento dos pés parecem ter melhores resultados quando complementadas pela desinfecção das botas, uma vez que estas são depósitos de microrganismos causadores destas infecções. O gás ozônio parece ser uma ferramenta eficaz na sanitização dos calçados militares e no tratamento das dermatofitoses de pés, mostrando-se tão eficaz quanto os antifúngicos convencionais, sem, contudo, contribuir para a resistência fúngica aos antimicrobianos.

Referências

1. Kintsurashvili N, Galdava G. Epidemiological characteristics of tinea pedis in the military. TCM& GMJ. 2018 October; 3(2):8-11.
2. Gajić V. Forgotten great men of medicine--Baron Dominique Jean Larrey (1766-1842). Med Pregl. Jan-Feb 2011;64(1-2):97-100.
3. Hospenthal DR, Crouch HK, English JF. Multidrug-resistant bacterial colonization of combat-injured personnel at admission to medical centers after evacuation from Afghanistan and Iraq. J Trauma Acute Care Surg. 2011; 71(1 Suppl): 52–7.
4. Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. Indian Dermatol Online J. 2016 Mar-Apr; 7(2): 77-86.
5. Chong WS. Dermatology in the military field: What physicians should know? World J Clin Cases. 2013 October 16; 1(7): 208-211.
6. Johnson, RC, Michael W. Ellis MW, Schlett CD et al. Bacterial etiology and risk factors associated with cellulitis and skin abscesses in military trainees. PLoS One. 2016 Oct; 25(11):10.
7. Cohen AD, Wolak A, Alkan M, Shalev R, Vardy DA. Prevalence and risk factors for Tinea pedis in Israeli soldiers. International Journal of Dermatology. 2005; 44(12): 1002-5.
8. Bae JM, Ha B, Lee H, Park CK, Kim HJ, Park YM. Prevalence of common skin diseases and their associated factors among military personnel in Korea: a cross-sectional study. Korean Med Sci. 2012 Oct;27(10):1248-54.
9. Ellis MW, Schlett CD, Millar EV, et al. Hygiene Strategies to Prevent Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus Skin and Soft Tissue Infections: A Cluster-Randomized Controlled Trial Among High-Risk Military Trainees. Clin Infect Dis. 2014 Jun;58(11):1540-8.
10. Mendes B. Manual educativo para militares: prevenindo e tratando o Pé de Trincheira. Pouso Alegre. [Dissertação Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde]. Universidade do Vale do Sapucaí; 2016.
11. Crowley PD, Gallagher HC. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. Journal of Applied Microbiology. 2014; 117: 611--617.
12. Miraloglu M, Kurutas EB, Ozturk P, Arican O. Evaluation of local trace element status and 8-Iso-prostaglandin F2α concentrations in patients with Tinea pedis. Biological Procedures Online. 2016; 18:1.
13. Li RY, Wang AP, Xu JH et al. Efficacy and Safety of 1 % Terbinafine Film-Forming Solution in Chinese Patients with Tinea Pedis: A Randomized, DoubleBlind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study. Clin Drug Investig. 2014; 34:223–230.
14. Yamada T, Maeda M, Alshahni MM et al. Terbinafine Resistance of Trichophyton Clinical Isolates Caused by Specific Point Mutations in the Squalene Epoxidase Gene. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2017

July; 61(7):115-117.
15. Sasagawa Y. Internal environment of footwear is a risk factor for tinea pedis. Journal of Dermatology. 2019; 46: 940–946.
16. Ishijima SA, Hiruma M, Sekimizu K, Abe S. Detection of Trichophyton spp. from footwear of patients with tinea pedis. Drug Discov Ther. 2019;13(4):207-211.
17. Lu J, Guo M, Ligui H et al. Efficacy of combination of ozonated water with oil for treatment of tinea pedis. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018 Feb;43(2):147-151.
18. Menéndez S, Falcón L, Simón DR, Landa N. Efficacy of ozonized sunflower oil in the treatment of tinea pedis. Mycoses. 2002 Oct;45(8): 329-32.
19. Zargaran M, Fatahinia M, Zarei MA. The efficacy of gaseous ozone against different forms of Candida albicans. Current Medical Mycology. 2017; 3(2): 26-32.
20. César J, Sumita TC, Junqueira JC, Jorge AOC, Rego MA. Antimicrobial effects of ozonated water on the sanitization of dental instruments contaminated with E. coli, S. aureus, C. albicans, or the spores of B. atrophaeus. Journal of Infection and Public Health August 2012; 5(4): 269-274.
21. Gupta AK, Brintnell W. Ozone gas effectively kills laboratory strains of Trichophyton rubrum and Trichophyton mentagrophytes using an in vitro test system. Journal of Dermatological Treatment. 2014; 25: 251–255.
22. Gupta AK, Brintnell W. Sanitization of Contaminated Footwear from Onychomycosis Patients Using Ozone Gas: A Novel Adjunct Therapy for Treating Onychomycosis and Tinea Pedis? Drug Discoveries & Therapeutics. 2019; 13(4):207-211.Jul-Ago 2013; 17 (4): 243-9.
23. Zheng H, Blechert O, Mei H et al. Whole-genome resequencing of Trichophyton rubrum provides insights into population differentiation and drug resistance. Mycopathologia. 2020; 185: 103–112.
24. Ramaraj V, Vijayaraman RS, Hemanth V, Rangarajan S, Kindo AJ. Molecular strain typing of Trichophyton mentagrophytes (T. mentagrophytes var. interdigitale) using a non-transcribed spacer region as a molecular marker. Indian J Med Res. 2017 Nov; 146(5): 636–641.
25. Bush JS, Lofgran T, Watson S. Trench Foot. [StatPearls Publishing Internet]. 2021 Jan. acesso em 13 de julho de 2021;6. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482364/.
26. Mistry K, Ondhia C, Levell NJ. A review of trench foot: a disease of the past in the present. Clin Exp Dermatol. Janeiro de 2020; 45 (1): 10-14.
27. Imray CH, Richards P, Greeves J, Castellani JW. Non-freezing cold-induced injuries. J R Army Med Corps. 2011 Mar;157(1):79-84.
28. Jurkovich, GJ**.** Environmental Cold-Induced Injury. Surg Clin North Am. 2007 Feb;87(1):247-67, viii.
29. Ingram BJ, Raymond TJ. Recognition and treatment of freezing and nonfreezing cold injuries. Curr Sports Med Rep. 2013 Mar-Apr;12(2):125-30.
30. Anand P, Privitera R, Yiangou Y, Donatien P, Birch R, Misra P. Trench Foot or Non-Freezing Cold Injury As a Painful Vaso-Neuropathy: Clinical and Skin Biopsy Assessments. Front Neurol. 2017; 8: 514.
31. Myers TM, Bigler CJ, Maurer MB, Gaither ME, Taylor WM.Tolio: Foot Rot in Grand Canyon River Runners. Wilderness & Environmental Medicine. 2020; 31(1): 82.
32. Campbell KM, Vaughn AF, Russell KL et al. Risk factors for community- associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in an outbreak of disease among military trainees in San Diego, California, in 2002. J Clin Microbiol. 2004; 42:4050–3.
33. Landrum ML, Neumann C, Cook C et al. Epidemiology of Staphylococcus aureus blood and skin and soft tissue infections in the US military health system, 2005–2010. JAMA. 2012; 308:50–9.
34. Frickmann H. Impact of MRSA on the Military Medical Service and Diagnostic Point-of-Care Options for Field Setting. Eur J Microbiol Immunol. 2018 Jun 20;8(2):31-33
35. Leite Jr. DP, Amadio JVRS, Simões SAA et al. Dermatophytosis in Military in the Central-West Region of Brazil: Literature Review. Mycopathologia. 2014 Feb; 177(1-2):65-74.
36. Pereira FO, Gomes SM, Silva SL, Teixeira APC, Lima IO. The prevalence of dermatophytoses in Brazil: a systematic review. J Med Microbiol. 2021 Mar;70(3).
37. Ebrahimi M, Zarrinfar H, Naseri A et al. Epidemiology of dermatophytosis in northeastern Iran; A subtropical region. Current Medical Mycology. 2019; 5(2): 16-21.
38. Ghannoum MA, Isham NM. Otimização de um modelo de calçado infectado para a avaliação de um dispositivo ultravioleta desinfetante de calçados. J Am Podiatr Med Assoc. 2012; 102 (4): 309–313.

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/rbmc.v7i18.100

CARACTERIZAÇÃO DE ESPERMOGRAMAS REALIZADOS EM POLICIAIS MILITARES ATENDIDOS NO LABORATÓRIO DO HOSPITAL DO POLICIAL MILITAR DE GOIÁS

Characterization of spermograms performed on military police officers served in the laboratory of the military police hospital of Goiás

Ludmila Felipe Oliveira[1], Letícia Romeira Belchior[2], Sérgio Henrique Nascente Costa[1,2], Clayson Moura Gomes[1,2]

1 Faculdade da Polícia Militar – FPM

2 Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás

Resumo

A importância da avaliação da saúde sexual do homem é relevante e contribui para prevenção e cuidado com relação a doenças e causas de disfunções sexuais ou infertilidade. O espermograma é um exame importante para verificar se o volume do esperma, o pH (acidez), a viscosidade, a cor e a liquefação do sêmen apresentam-se normais, dentre outras análises. A caraterização do espermograma de determinados homens, como os militares, contribui para uma abordagem comparativa com a literatura e detecção de associações com hábitos de vida específicos que auxiliam na prevenção e cuidados essenciais para a melhoria da saúde. O objetivo deste estudo é de caracterizar os espermogramas em policiais militares atendidos no laboratório do Hospital do Policial Militar de Goiás e relacionar com fatores antropométricos e metabólicos. Trata-se de um estudo transversal realizado entre os anos de 2008 e 2018, em que foram descartados os pacientes vasectomizados. Assim, os resultados de 46 espermogramas, no período de 2008 a 2018 foram tabulados e associados com resultados de glicemia em jejum, perfil lipídico e IMC. Os resultados de três pacientes vasectomizados foram excluídos, sendo que nos 43 indivíduos restantes, a média de idade foi de 36 anos e 70% (9/13) apresentaram valores aumentados do IMC. Com relação aos níveis glicêmicos, 18% (3/17) manifestaram-se elevados e observou-se quadro de dislipidemias em 40% (6/15) dos analisados. Em relação as alterações encontradas no espermograma: 37% possuíam necrospermia; 5% apresentaram teratospermia; 37% dos indivíduos apontam hipospermia; 24% manifestaram oligospermia; 50% dos avaliados apontam astenopermia. A caracterização dos espermogramas, juntamente com fatores antropométricos e metabólicos dos policiais militares, mostraram que é importante o rastreio e as pesquisas relacionadas a esse assunto, pois podem estar relacionados com a fertilidade e hábitos importantes na vida desses profissionais.

Palavras-chave: Fertilidade, espermograma, reprodução humana, militares.

Abstract

The importance of evaluating men's sexual health is relevant and contributes to prevention and care in relation to diseases and causes of sexual dysfunctions or infertility. Spermogram is an important test to verify that sperm volume, pH (acidity), viscosity, color and liquefaction of semen are normal, among other analyses. The characterization of the spermogram of certain men, such as the military, contributes to a comparative approach with the literature and detection of associations with specific life habits that help in the prevention and care essential for the improvement of health. The aim was characterize spermograms in military police officers served in the laboratory of the Military Police Hospital of Goiás and relate to sociodemographic factors. This is a cross-sectional study conducted between 2008 and 2018. Forty-three spermograms were analyzed, and

Contato para correspondência:
Clayson Moura Gomes

E-mail:
claysonmoura@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 24/08/2021
Aprovado: 25/08/2021

CC BY NC ND

vasectomized were discarded from the study, and associated with fasting blood glucose, lipid profile and BMI results. A total of 43 men were analyzed between 2008 and 2018, and 3 were vasectomized, thus, among the 40 individuals had an average of 36 years, 70% (9/13) had increased BMI values. Regarding glycemic levels 18% (3/17) showed high, observed in the lipid profile elevation in 40% (6/15) of the analyzed. Data related to alterations found in the spermogram: 37% have necrospermia; 5% have teratospermia; 37% of the individuals point hypospermia; 24% manifest oligospermia; 50% of the evaluated point astenopermia. The characterization of spermograms together with sociodemographic factors of the military police show that screening and research related to this subject is important, because they can be related to fertility and important habits in the lives of these professionals.
Keywords: Fertility, spermogram, human reproduction, military.

Introdução

A infertilidade é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a incapacidade de conceber um filho após 12 meses de relação sexual regular sem o uso de contraceptivos. Sendo que, na grande maioria, apenas um dos parceiros seja diagnosticado com a infertilidade. Estudo aponta que há um menosprezo de pesquisas da infertilidade em homens, focando mais em investigações em mulheres. Portanto, a atitude de ignorar as doenças potencialmente curáveis dos homens é muito prevalente. Desta forma, uma avaliação preliminar completa deve ser realizada para que as doenças potencialmente curáveis possam ser diagnosticadas e tratadas adequadamente. Sendo essencial na investigação do homem infértil, um histórico detalhado e um exame físico completo e laboratorial[1].

O espermograma é um exame laboratorial de grande importância para verificar a saúde da próstata e dos espermatozoides produzidos pelo homem, através de uma amostra de sêmen coletada por via da masturbação, seguindo as orientações da OMS. Sendo averiguado nesta análise, o volume do esperma, o pH (acidez), a viscosidade, a cor, concentração de espermatozoides, a liquefação do sêmen (capacidade de se tornar líquido), a velocidade de progressão dos espermatozoides, o movimento (ou motilidade) dos espermatozoides, dentre outras análises[2].

A caraterização do espermograma de determinados homens, como os militares, contribui para uma abordagem comparativa com a literatura e detecção de associações com hábitos de vida específicos, que auxiliam na prevenção e cuidados essenciais para a melhoria da saúde. Tendo em vista que, fatores como estresse podem causar vários transtornos no bem-estar físico, funcional e emocional para o organismo dos seres humanos. Ao avaliar o estilo de vida dos militares, é notório que, altas cargas horárias e a grande responsabilidade de exercer essa função, fazem com que os policiais se estressem e deixem de lado hábitos saudáveis, adotando, consequentemente, perfis sedentários e má alimentação[3].

Diante desse contexto, a má qualidade de vida dos militares pode acarretar transtornos diversos, como a infertilidade. Visto que, o estresse pode causar o aumento de peso, gerando obesidade, que reduz a qualidade do esperma e a concentração da testosterona. Desta forma, é de grande relevância um estudo que caracterize os espermogramas na população militar, para que danos futuros na saúde reprodutiva dessa população sejam evitados[4]. O objetivo deste estudo é caracterizar espermogramas em policiais militares atendidos no laboratório do Hospital do Policial Militar de Goiás e relacionar com fatores sociodemográficos.

Métodos

Tipo de Estudo

Trata- se de um estudo transversal, no qual foi efetuado uma tabulação e análise de dados no banco de dados do laboratório do Hospital do Policial Militar de Goiás. Foram extraídos resultados dos indivíduos que realizaram o exame do espermograma e outros como glicemia, lipidograma, colesterol, triglicérides e testosterona, no período de janeiro do ano de 2008 até dezembro de 2018. Foram considerados todos os homens que realizaram espermograma nesse período, destes, foram descartados do estudo os indivíduos vasectomizados, totalizando assim um n de 43.

Considerações Éticas

Os dados extraídos tiveram sua confidencialidade resguardada, obtendo ao final resultados em dados estatísticos. O trabalho foi submetido à plataforma Brasil, ao CEP da PUC Goiás sob parecer de número 608.207 de 24/03/2014 e atende às exigências da Resolução 466/12**.**

Análise Estatística

Para realização da análise descritiva foi calculada a média, mediana, frequência absoluta e percentual, além do desvio padrão das variáveis, quando aplicável. Foi utilizado o software

Microsoft Excel versão 2016 ou o GraphPad versão 6.0 para a análise e construção de tabelas e gráficos.

Resultados

Um total de 43 amostras de policiais militares foram analisadas laboratorialmente. A coleta de dados foi realizada entre os anos de 2008 e 2018, de uma amostra toda do sexo masculino e com idade média de 36 anos.

No parcial de sujeitos, foi verificado que 70% (9/13) apresentaram valores aumentados do Índice de Massa Corpórea (IMC). Com relação aos níveis glicêmicos 18% (3/17) manifestaram-se elevados, levando em consideração o valor referencial. Foi observado no perfil lipídico elevação em 40% (6/15) dos indivíduos analisados. Em relação ao HDL, 27% (4/15) dos resultados encontram-se com índices aumentados, estando fora dos parâmetros referenciais. Outros exames avaliados como triglicérides tiveram 33% (5/15) com índices aumentados e testosterona, 11% (2/18) encontraram-se aumentados e 6% (1/18) dos indivíduos apresentaram valores abaixo do valor de referência (Tabela 1).

Tabela 1: Características Epidemiológicas e Laboratoriais dos Participantes

Variável	Normal*	Aumentado*	Diminuído*	Média
Idade (a)				36
Altura (m)				1,75
Peso (kg)				84
IMC	30%	70%	0%	
Glicemia	82%	18%	0%	
Colesterol Total	60%	40%	0%	
HDL	73%	0%	27%	
Triglicérides	67%	33%	0%	
Testosterona	83%	11%	6%	

Legenda: IMC: Índice de Massa Córporea; HDL(*High Density Lipoproteins*, Lipoproteínas de alta densidade). *Em relação aos valores de referência. a:anos; m:metros; kg: kilogramas

No total de sujeitos analisados, a média de abstinência sexual foi de 4 dias. Com relação ao volume do ejaculado das amostras, 63% apresentam volumes normais e 37% alterados. Os índices de liquefação estavam normais em 82% e baixos em 18%, sendo assim, a pós liquefação apresenta 79% normal e 21% abaixo. No levantamento dos níveis de pH, 71% encontraram-se dos exames se encontraram com níveis normais e 29% aumentados. Em relação à viscosidade, 71% dos participantes apresentaram níveis normais e 29% elevados. Dentro desta caracterização, 76% obtiveram níveis normais de espermatozoides e 24% níveis baixos. Com relação às células sanguíneas encontradas nos espermogramas, sendo elas, leucócitos e eritrócitos apresentaram 95% com quantidades normais e 5% aumentados. Dentro do levantamento da caracterização dos espermatozoides (SPTZ), 84% obtiveram normalidade para sua motilidade e 16% baixa motilidade, 74% obtiveram níveis normais para SPTZ rápidos e 26% diminuídos, sendo que, 32% apresentaram aumentados para progressão lenta e 68% encontram-se normais. Espermatozoides imóveis: 82% normais e 18% elevados. Eosina negativa: 63% normais e 37% baixas, com relação a SPTZ anormais: 95% normais e 5% com alteração (Tabela 2). Os resultados do espermograma foram interpretados de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS)[2].

Tabela 2. Características Laboratoriais dos Espermogramas dos Participantes

Características	Normal*	Aumentado*	Diminuído*
Volume	63%	0%	37%
Pós Liquefação	79%	21%	0%
Liquefação	82%	0%	18%
pH	71%	29%	0%
Viscosidade	71%	29%	0%
N° espermatozoide	76%	0%	24%
Leucócitos	95%	5%	0%
Eritrócito	95%	5%	0%
Móveis	84%	0%	16%
Rápidos	74%	0%	26%
Lentos	68%	32%	0%
Imóveis	82%	18%	0%
Eosina negativa	63%	0%	37%
Anormais	95%	5%	0

Legenda: *De acordo com os valores de referência; N°: Número. Média de Abstinência para o exame: 4 dias.

Dentre as avaliações realizadas neste estudo, e visível que, 37% possuem necrospermia, que é o termo utilizado para a condição de espermatozoides mortos no sêmen. Nos espermogramas de policiais militares, participantes deste estudo analisados, 5% apresentam teratospermia que é uma condição na qual, a morfologia dos espermatozoides é anormal, presentes no sêmen ou ejaculado. Já 37% dos indivíduos apontam hipospermia, caracterizada pelo volume de sêmen ejaculado abaixo de 1,5 mL. A oligospermia (concentração de espermatozoides abaixo de 15 milhões/ml) foi manifestada em 24% dos analisados (Figura 1). Já 50% dos avaliados apresentaram

astenopermia, uma condição em que os espermatozoides têm uma motilidade reduzida, sendo eles lentos ou imóveis[2].

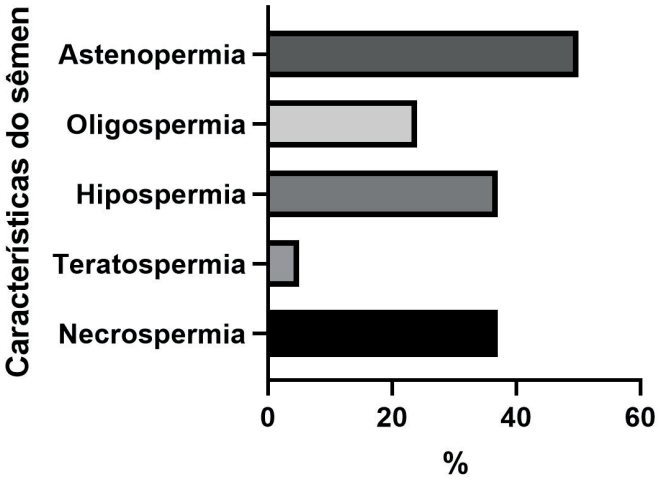


Figura 1. Caracterização do sêmen nos espermogramas dos participantes. % Porcentagem do total.

Discussão

Pressupõe-se que a infertilidade atinge até 186 milhões de indivíduos no mundo. Ademais, deve ser considerado que, os homens contribuem para mais da metade dos casos, contudo, as mulheres continuam sendo apontadas como as principais responsáveis da infecundidade pela sociedade[6,7]. Sendo que, uma análise citométrica revelou que o aumento da idade do indivíduo relaciona-se com os distúrbios funcionais dos espermatozoides, tanto no reconhecimento e penetração (acrossoma), quanto na energia da célula e na densidade da cromatina em seu núcleo[8].

Com relação à esterilidade masculina, há vários fatores que podem contribuir para que isso ocorra, sendo um deles, o estilo de vida, analisado nesse estudo com os policiais militares do estado de Goiás. O estilo de vida inadequado tem efeitos destrutivos na qualidade do esperma e na fertilidade masculina, de modo que a modificação do estilo de vida pode melhorar os dados preliminares dos índices do espermograma. Esta pesquisa aponta que há maior prevalência de sobrepeso nos policiais quando são submetidos à avaliação do IMC. Levando em consideração que, o estilo de vida desses profissionais é de elevada carga horária de trabalho e de grande responsabilidade em exercer sua função, o estresse é uma consequência, conjuntamente ao abandono de hábitos saudáveis. Assim, passam a ser sedentários e adquirem uma má alimentação, o que pode afetar a fertilidade[3,5,6].

Considera-se hipospermia quando o volume de sêmen ejaculado é abaixo de 2,0 mL. Existem muitas razões para que ocorram hipospermias, que podem ser divididas em dois grupos fisiopatológicos, o primeiro é o reflexo da ejaculação anormal, levando à ejaculação retrógrada parcial e danos anatômicos e funcionais às glândulas e ao trato seminal. O tratamento da causa da hipospermia deve ser considerado e realizado o mais rápido possível, se não pode trazer danos a fertilidade do paciente posteriormente[7,10]. É importante ressaltar que 37% dos policiais analisados neste estudo apresentaram hipospermia. Sendo assim, é de suma importância o diagnóstico precoce para evitar o comprometimento da fertilidade desses profissionais.

Já a oligospermia está ligada a 24% dos participantes analisados no estudo e como geralmente não está associada a distúrbios gerais ou locais, os pacientes não procuram atendimento médico ou, após vários anos de casamento, consideram desnecessário investigar sua possível infertilidade. A oligospermia pode ser motivada por várias causas, incluindo hábitos prejudiciais aos testículos. Isso pode variar de roupas justas a alimentos e hábitos como tabagismo e alcoolismo. Outro fator é o estresse diário, porque também pode reduzir a quantidade e a qualidade dos espermatozoides, causando oligospermia transitória, que é completamente reversível[11,12]. Levando em consideração a rotina estressante dos policiais militares, seu fardamento quente e a má alimentação, a oligospermia pode estar ocorrendo por esse motivo, sendo necessário ficar em alerta com esses hábitos estressantes cotidianos, pois podem trazer danos à saúde reprodutiva.

Outrossim, a astenopermia é estimada em média 50% dos policiais em nosso estudo, o que é extremamente preocupante, esses profissionais precisam buscar um médico no primeiro sinal de alteração de fertilidade e realizarem um espermograma, isso porque, há dificuldade na motilidade espermática durante o transporte epididimal. A movimentação do esperma é muito importante para a sua migração na vagina para a trompa de Falópio, penetração e processo de fertilização. Portanto, há uma correlação entre a motilidade dos espermatozoides e a chance de concepção natural. Porém é notório e relatado na literatura a rejeição dos homens para realizarem consultas e tratamentos, um problema que é agravado quando se trata de exames mais íntimos, como o espermograma. O que é explícito no estudo em questão, no qual, metade dos analisados possuem astenopermia, que pode ser relacionada com a vergonha de realizar o exame[7,13,15].

A contagem de espermatozoides aumentada ou dentro dos valores de referência, não é sinônimo de boa qualidade, quando avaliada separadamente; na verdade, pode parecer que o esperma contém espermatozoides suficientes, porém, mais da metade pode estar morta após a coloração com eosina ou um teste de edema hipoosmótico. Tendo em vista que, 37%

dos nossos analisados sofrem de necrosospermia, a origem desse acontecimento pode ser testicular (hipertireoidismo, varicocele, hipertermia), pos-testicular (necrospermia epididimal, anormalidades do plasma do esperma, doença renal policística, pós-vasostomia, anticorpos anti-espermatozoides) ou mistos (infecção, tóxico, idade, lesão da medula espinhal). O tratamento é principalmente etiológico, sempre que possível. As taxas de fertilização são baixas em casos de necrospermia, mas as técnicas de fertilização *in vitro* com microinjeção intracitoplasmática de espermatozoides aumentam as chances de concepção[14,7].

Cerca de 40% da frequência da infertilidade é causada por anormalidades masculinas. Metade dos casos de infertilidade masculina são causados por baixa motilidade espermática (astenopermia), contagem diminuída de espermatozoides (oligospermia) ou morfologia espermática anormal (teratozoospermia). Segundo a OMS, o formato normal e perfeito dos espermatozoides deve ter cabeça, corpo e cauda. Muitos fatores podem fazer com que a produtividade dos homens caia, não tendo assim um bom ambiente para os espermatozoides, como por exemplo, um estilo de vida baseado em uma dieta alimentar ou hábitos diários prejudiciais à saúde, o que além disso, podem piorar a qualidade do esperma. O laboratório ainda se baseia na morfologia dos espermatozoides para formar um modelo de observação da reprodução espermática[15,16,2]. Tendo em vista que, 5% dos militares analisados apresentaram teratospermia, novamente é importante ressaltar a relevância da qualidade de vida desses profissionais, a qual é refletida diretamente na saúde reprodutora e afeta consequentemente as esferas biopsicossociais da saúde[17]. Isso porque, a possibilidade de não ter filhos traz consigo um peso individual, dentro do ambiente familiar e comunitário.

Com relação aos parâmetros epidemiológicos e laboratoriais dos participantes que realizaram o espermograma, é notório que o índice de massa corpórea (IMC) encontra-se com grandes taxas de alteração, acometendo 70% (9/13) dos pacientes que realizaram espermograma no mesmo período, sendo correlacionados também com índices do perfil lipídico que se apresentam elevado em 40% (6/15) dos analisados, além disso, outro fator que não está dentro dos parâmetros analisados é a glicemia, a qual encontra-se elevada em 18% (3/17) dos indivíduos.

Por conseguinte, o aumento do IMC, lipidograma e da glicemia estão correlacionados como um fator prejudicial à saúde do homem e sua fertilidade. Pode-se observar que, em comparação com homens com peso normal, homens com sobrepeso e obesos têm maior probabilidade de terem alteração na concentração de esperma, motilidade, viabilidade, morfologia, integridade do DNA, função mitocondrial, diminuição dos hormônios sexuais e aumento da leptina e baixo nível de testosterona[18,19]. Com base no que foi apresentado, o estilo de vida dos policiais militares do estado de Goiás, pode afetar sua fertilidade. Desta forma, mecanismos devem ser criados para que isso não ocorra nessa corporação. São imprescindíveis mais informações sobre o espermograma, para que possam ter um diagnóstico precoce de possíveis acometimentos patológicos e mais estudos científicos complementares nesta área.

Conclusão

Com base no que foi analisado, a caracterização dos espermogramas juntamente com a análise do perfil sociodemográfico dos policiais militares, mostram que são importantes o rastreio e pesquisas sobre esse assunto, porque podem estar relacionadas com a fertilidade e hábitos importantes na vida desses profissionais.

Dessa maneira, foi evidenciado que um estilo de vida não saudável correlacionado com fatores estressantes da rotina dos policiais do grupo amostral estudado, podem afetar diretamente na saúde do esperma e na integralidade biopsicossocial do indivíduo.

Referências

1. Gameiro, S, Silva S, Canavarro MC. A experiência masculina de infertilidade e de reprodução medicamente assistida. Psicologia, Saúde & Doenças. 2008; 9(2): 253-270.
2. Organização Mundial da Saúde. Manual de laboratório da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o exame e processamento de sêmen humano. 2010; (5). Acesso em: 23 de Julho de 2021. Disponível em: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility.
3. Oliveira, KL, Santos, LM. Percepção da saúde mental em policiais militares da força tática e de rua. Sociologias. 2010; 12(25).
4. Farias, LT, De Sabóia, RCB, Lima CHR. Obesidade e infertilidade: uma revisão sistemática da literatura. Revista Interdisciplinar. 2018; 10(3):141-149.
5. Reis-Junior, J. Avaliação da composição corporal em policiais militares do 22 ° batalhão da Polícia Militar do Estado de Goiás. 2009.
6. Amini L, Kahrobaie M, Amiri-Farahani L, Haghani H. The relationship between health life style and spermogram Indicators among infertile men: preliminary data. BMC Res Notes. 2020;13(1):278.
7. Zemrani Y, Taoufik L, Ait Zirri K, Ghoundale O, El

Mezouari E and Moutaj R. Spermogram and Male Fertility: Hospital Experience in Military Avicenna of Marrakech. American Journal of Medical Case Reports. 2019; 7(6):104-108.
8. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update 2015; 21:411-26.
9. Dotsenko AA, Serebriakova MK, Kudryavtsev IV, Polevshchikov AV. Adv Gerontol. 2021;34(1):96-101.
10. Robin G, Marcelli F, Mitchell V, Marchetti C, Lemaitre L, Dewailly D, Leroy-Billiard M, Rigot J.-M. Pourquoi et comment réaliser un bilan d'hypospermie? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2008; 36(10): 1035-1042.
11. González, RR. Algunas observaciones al empleo del tapón de Weisman en la oligospermia. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.1963; 14(4): 425-428.
12. McLachlan, RI. Approach to the patient with oligozoospermia. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(3):873-80.
13. Beauchamp PJ, Galle PC, Blasco L. Human sperm velocity and postinsemination cervical mucus test in the evaluation of the infertile couple. Arch Androl. 1984; 13: 107-12.
14. Dumont A, Barbotin A.-L, Lefebvre-Khalil V, Mitchell V, Rigot JM, Boitrelle F, Robin G. La necrozoospermie: du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 2017; 45(4): 238-248.
15. Syahputra M, Chairani R, Rahmat, RF, Abdullah D, Napitupulu D, Setiawan MI, Andayani, U. Identificação da fertilidade masculina através da morfologia baseada em espermatozoides anormais (Teratospermia) usando o método do momento invariante. Journal of Physics. 2017; 4(2), 121-30.
16. Tamayo HS, Cardona MW. Evaluación del factor masculino mediante espermograma más práctico y económico. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2019; 45(1):164-168.
17. Nascimento, Pedro. De quem é o problema? Os homens e a medicalização da reprodução.Saúde do homem em debate. Editora Fiocruz. 2011; 157-174.
18. Luz JDLCT, Costa LMT, Silva RA. Impacto da obesidade na fertilidade masculina. 2021. Acesso em: 23 de Julho de 2021. Disponível em: http://openrit.grupotiradentes.com:8080/xmlui/handle/set/3686.
19. Vilela SRJ, Silva RG, Santos TG, Pádua KM, Bernardes NB, Silva ABC. The Impact of Diabetes on Fertility. Revista de Psicologia.2019; 13(47): 1187-1201.

RBMC

REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS

Realização

FACULDADE DA POLÍCIA MILITAR

FUNDAÇÃO TIRADENTES

POLÍCIA MILITAR DO ESTADO DE GOIÁS