

Apesar de os fármacos específicos, por si só, não serem geralmente considerados o principal fator desencadeante, podem contribuir para o agravamento de estados patológicos induzidos pelo calor.



# Ondas de calor

## Riscos associados aos medicamentos

DATA 2023-07-11 AUTOR Ana Paula Mendes, *Diretora técnica do CIM*

As alterações climáticas estão a causar um aumento global da temperatura média e da frequência, duração e intensidade de eventos extremos de calor,<sup>1,5</sup> também conhecidos por ondas de calor,<sup>2,4</sup> resultando numa ameaça crescente para a saúde das populações.<sup>2,3</sup> Apesar de não existir uma definição consensual, uma **onda de calor** consiste num período prolongado com ocorrência de temperaturas máximas e mínimas anormalmente elevadas para a época<sup>1</sup> numa determinada região.<sup>2</sup> As ondas de calor registadas na Península Ibérica, no início do verão, quando têm consequências mais gravosas devido à falta de aclimatização, são atualmente cerca de dez vezes mais frequentes do que nas décadas de 80 e 90.<sup>1</sup>

As ondas de calor estão associadas a efeitos negativos sobre a saúde e, conseqüentemente a um excesso de morbilidade e mortalidade.<sup>1,2</sup> Nos últimos 20 anos, ocorreu um aumento de 54% na mortalidade relacionada com o calor em indivíduos com idade superior a 65 anos. De facto, a elevação global das temperaturas e as ondas de calor estão já a causar um aumento global dos encargos em saúde e substanciais perdas económicas.<sup>5</sup>

### Termorregulação

A temperatura corporal é mantida entre um intervalo estreito através do equilíbrio entre a produção e a dissipação de calor.<sup>3,6</sup> A carga térmica corporal resulta dos processos metabólicos internos e da absorção de calor exógeno do meio ambiente.<sup>3,5,6</sup>

A termorregulação é uma função regulada pelo hipotálamo<sup>3,4,6-8</sup> e que tem por objetivo manter os principais órgãos e o cérebro a uma temperatura constante,<sup>2,4,7,8</sup> mediante mecanismos comportamentais e autonómicos.<sup>3,5</sup>

Os principais mecanismos de regulação são a vasodilatação cutânea e o aumento da sudorese.<sup>2,6</sup> A evaporação do suor é a principal forma de dissipação de calor num ambiente quente,<sup>3,6-9</sup> mas torna-se ineficaz com níveis elevados de humidade relativa.<sup>3,5,6,8</sup> Outros métodos importantes de dissipação do calor como a radiação – emissão de energia eletromagnética infravermelha, a condução – transferência direta de calor para um objeto adjacente, mais fresco, e a convecção – transferência direta de calor para correntes de ar convectivas,<sup>3,6-8</sup> não conseguem transferir eficientemente o calor quando a temperatura ambiental excede a temperatura cutânea.<sup>5,8</sup>

### Doenças relacionadas com o calor

Na presença de fenómenos de calor extremo, a capacidade termorreguladora do organismo pode ser sobrecarregada, ou ultrapassada, resultando em doenças relacionadas com o calor,<sup>2,4,5,7</sup> consequência do aumento da temperatura corporal acima de um limiar de risco.<sup>5-7</sup> Variam de situações ligeiras, como *rash*, cãibras ou edema causados pelo calor, passando por colapso ou exaustão, até ao denominado golpe de calor, potencialmente fatal.<sup>2,3,5,7</sup>

O golpe de calor pode ser subcategorizado como clássico, ou associado ao exercício.<sup>3,5-7</sup> O clássico é tipicamente observado em indivíduos com patologias pré-existentes,<sup>3,5,6</sup> que dificultam a termorregulação, ou que interferem com o acesso a hidratação ou a tentativas de arrefecimento. Estas condições incluem doenças cardiovasculares, doenças neurológicas ou psiquiátricas, obesidade, anidrose, incapacidades físicas, extremos da idade, e uso de substâncias recreativas, como álcool ou cocaína, ou de certos fármacos.<sup>6</sup>

O golpe de calor associado ao exercício ocorre em indivíduos saudáveis que excedem os limites da capacidade de termorregulação em consequência de atividade física intensa, em associação,<sup>3,5,6</sup> ou não, a temperatura ambiental elevada.<sup>5</sup> Os indivíduos em maior risco são os atletas, militares,<sup>5,7</sup> e pessoas que trabalhem ao ar livre, como agricultores, trabalhadores da construção civil, entre outros.<sup>5,7</sup>

Adicionalmente, existem muitas doenças que são exacerbadas por exposição ao calor.<sup>3,5,8,10</sup> O *stress* fisiológico resulta em alterações circulatórias e desequilíbrios hidroeletrólíticos, com sobrecarga do sistema cardiovascular e risco aumentado de dano renal agudo, devido a hipovolémia e hipoperfusão renal.<sup>2</sup> Diversos estudos mostraram aumentos na ocorrência e exacerbações de um vasto conjunto de doenças, durante períodos de temperatura elevada, incluindo eventos cardíacos, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, hiperglicemia, insuficiência renal,<sup>5,8</sup> entre outros.

### Fatores de risco

As temperaturas excessivas podem afetar toda a população; contudo, os grupos mais vulneráveis são as pessoas idosas, as crianças mais jovens, as pessoas que vivem com doenças crónicas,<sup>1-6,8,11</sup> e as grávidas.<sup>1,3,5,6,8</sup>

# Ondas de calor

DATA 2023-07-11 | AUTOR Ana Paula Mendes, Diretora técnica do CIM

As **peessoas idosas** são um grupo particularmente suscetível,<sup>3,4,9</sup> uma vez que a sua capacidade de adaptação fisiológica ao aumento do calor ambiental é menor, devido a fatores como alterações na composição corporal,<sup>3,10</sup> diminuição do débito cardíaco,<sup>3,9,10</sup> défice na vasodilatação cutânea,<sup>3,4,6</sup> diminuição da produção de suor<sup>2,4,9-10</sup> e do fluxo sanguíneo cutâneo,<sup>3,9,10</sup> entre outros. Adicionalmente, existe uma perceção diminuída do calor<sup>3,4</sup> e da sede.<sup>3,4,10</sup> Por outro lado, apresentam maior probabilidade de padecer de doenças crónicas e, em consequência, de tomarem medicação que possa interagir com os diferentes sistemas termorreguladores do organismo,<sup>1,3,4,9,10</sup> bem como de terem condicionantes físicas ou sociais que contribuem para o risco (ver infra).<sup>9</sup>

Diversas **comorbilidades** aumentam o risco de eventos adversos relacionados com o calor; adicionalmente, muitas delas são tratadas com fármacos também associados a interferência com a termorregulação.<sup>1,9</sup> Incluem:

- Doenças cardiovasculares;<sup>1-3,6-8,10</sup>
- Doenças psiquiátricas;<sup>1-3,8,10,12</sup>
- Doenças respiratórias;<sup>3,10</sup>
- Diabetes mellitus;<sup>1-3,6-8,10</sup>
- Obesidade;<sup>1-3,5-8,10</sup>
- Doença renal;<sup>2,3,8,10</sup>
- Alterações cognitivas;<sup>2,3,5,8</sup>

- Doenças neurológicas, como doença de Parkinson;<sup>1,3,10</sup>
- Abuso de substâncias psicoativas e álcool.<sup>1,3,6,8,10</sup>

A presença de **limitações físicas ou funcionais**,<sup>5,6</sup> como mobilidade reduzida,<sup>1,3,5,8-10</sup> confinamento ao leito ou ao domicílio, indivíduos dependentes e com dificuldade ou incapacidade de autocuidado,<sup>3,9,10</sup> ou malnutrição<sup>3</sup> apresentam igualmente um risco acrescido de fatalidades relacionadas com o calor. Contribuem também para este risco **fatores sociais** como uma baixa condição socioeconómica,<sup>1,3,5,8-11</sup> viver sozinho,<sup>3,8,10,11</sup> habitar em condições precárias,<sup>1,4,5,10</sup> residir em áreas urbanas densamente habitadas, em andares superiores,<sup>1,3,5,10</sup> não ter acesso a ar condicionado,<sup>3,5-7,10</sup> isolamento social,<sup>1,3,5,6,9,10</sup> baixa literacia<sup>3,5</sup> e trabalhar ao ar livre.<sup>2,5,10</sup> A coexistência de diversos destes fatores aumenta o risco.<sup>1</sup>

## Fármacos e ondas de calor

Apesar de os fármacos específicos, por si só, não serem geralmente considerados o principal fator desencadeante,<sup>4,12</sup> podem contribuir para o agravamento de estados patológicos induzidos pelo calor.<sup>4</sup>

De forma não exaustiva, são referidos alguns dos principais implicados e respetivos mecanismos (Tabela 1).

**Tabela 1. Fármacos que contribuem para aumento do risco de doenças relacionadas com o calor**

Grupos farmacológicos	Mecanismos
<b>Medicamentos do sistema nervoso central</b>	
Antidepressores tricíclicos <sup>1,3,4,7-10,12</sup>	Alteração da termorregulação central; <sup>1,5,10</sup> diminuição da sudação (efeitos anticolinérgicos); <sup>1,2,6,8-11</sup> hipotensão <sup>1,10</sup> e diminuição do débito cardíaco; <sup>10</sup> vasoconstrição periférica; <sup>5</sup> sedação e alterações cognitivas. <sup>1,10</sup>
Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) <sup>1,3,5,7,10-12</sup> inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) <sup>4,7,10,12</sup>	Alteração da termorregulação central; <sup>1,3,5,11</sup> risco de hiponatremia. <sup>1,3,10,11</sup>
Anticonvulsivantes Principais implicados: pregabalina, gabapentina, valproato sódico, <sup>4,10</sup> carbamazepina <sup>1,3</sup> e topiramato <sup>1,3,4,6,9,12</sup>	Hipotensão e diminuição do débito cardíaco <sup>10</sup> e sedação <sup>1</sup> O <b>topiramato</b> tem sido fortemente associado a efeitos adversos durante elevações da temperatura ambiente, <sup>3,4,6,9</sup> devido a diminuição da sudação. <sup>1,3,4,12</sup> A <b>carbamazepina</b> pode causar diminuição da sudação <sup>1</sup> e hiponatremia, esta também associada a <b>oxcarbazepina</b> . <sup>1,3</sup>
Antipsicóticos <sup>1,3,5,7,9,10,12</sup> Principais implicados: risperidona, <sup>4,8,10,12</sup> olanzapina, <sup>3,4,8,10,12</sup> quetiapina, <sup>10</sup> clozapina, <sup>4,8,12</sup> haloperidol <sup>8,10,12</sup> e fenotiazinas <sup>7-9,12</sup>	Efeitos anticolinérgicos; <sup>9,12</sup> alterações da termorregulação central; <sup>1,5,8,10-12</sup> diminuição da sudação; <sup>1,3,8,10,11</sup> sedação e alterações cognitivas; <sup>1,10</sup> hipotensão e diminuição do débito cardíaco; <sup>10</sup> inibição da sede. <sup>8,11</sup>
Antiparkinsonícos Tri-hexifenidilo, <sup>1,3,4,12</sup> biperideno <sup>1</sup>	Efeitos anticolinérgicos, com diminuição da sudação. <sup>1</sup>
Benzodiazepinas <sup>1,2,5,7,10</sup>	Sedação e alterações cognitivas. <sup>1,2,5,10,11</sup>
Opioides <sup>1,2,10</sup>	Sedação e alterações cognitivas. <sup>1,2,10</sup>
Lítio <sup>2-7</sup>	Desidratação e desequilíbrio eletrolítico; <sup>2</sup> aumento da produção endógena de calor; <sup>6</sup> sedação e alterações cognitivas. <sup>5</sup>

# Ondas de calor

DATA 2023-07-11 | AUTOR Ana Paula Mendes, Diretora técnica do CIM

**Tabela 1. (Continuação)**

Grupos farmacológicos	Mecanismos
<b>Medicamentos cardiovasculares</b>	
Diuréticos <sup>1,3-5,7,10,11</sup>	Desidratação; <sup>1-3,5,8,10,11</sup> hipovolemia, <sup>1,5,10,12</sup> com risco de insuficiência renal funcional; <sup>10,12</sup> hiponatremia; <sup>3,10,12</sup> alterações hidroeletrólíticas; <sup>1</sup> hipotensão postural. <sup>10</sup> A <b>acetazolamida</b> pode causar ainda diminuição da sudação. <sup>2,12</sup>
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA) <sup>1-4,10,11</sup>	Hipotensão; <sup>1,2,10</sup> hipovolémia, com risco de insuficiência renal funcional; <sup>10,12</sup> diminuição da sensação de sede. <sup>1,8,10,11</sup>
Bloqueadores beta <sup>3,5-7,9,11</sup>	Prejudicam a capacidade de termorregulação; <sup>1,3,6,12</sup> diminuem a frequência e contratilidade cardíaca, <sup>5</sup> podendo reduzir o débito cardíaco <sup>2,3,9</sup> e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo cutâneo; <sup>3,11</sup> hipotensão. <sup>2</sup>
Bloqueadores dos canais do cálcio <sup>3,5-7,11</sup>	Prejudicam a capacidade de termorregulação; <sup>6</sup> diminuem a contratilidade cardíaca e comprometem os mecanismos vasculares compensatórios; <sup>5</sup> hipotensão. <sup>8</sup> Podem causar diarreia e vômitos, com risco de desidratação <sup>3</sup>
<b>Medicamentos usados na incontinência urinária</b> Oxibutinina, <sup>1,4,9</sup> tolterodina, cloreto de tróspio, <sup>1,12</sup> solifenacina <sup>1,4</sup>	Efeitos anticolinérgicos <sup>1</sup>
<b>Anti-histamínicos H1</b> <sup>1,3,5-7,9,11</sup>	Efeitos anticolinérgicos; <sup>1,9,12</sup> diminuição da sudação; <sup>1,3,6,8,11</sup> vasoconstrição periférica, limitando a capacidade de arrefecimento; <sup>5,11</sup> sudação e alterações cognitivas <sup>1</sup>
<b>Agonistas da tireoide</b> <sup>1,4,5,7,12</sup>	Aumento da produção endógena de calor <sup>1,5,6</sup>
<b>Simpaticomiméticos</b> <sup>3,6,9,12</sup> Pseudoefedrina, <sup>3,4,9,12</sup> efedrina, <sup>6,12</sup> fenilpropranolamina, <sup>6</sup> metilfenidato <sup>12</sup>	Aumento da produção endógena de calor; <sup>6,12</sup> vasoconstrição periférica <sup>3,9,12</sup>
<b>Laxantes</b> <sup>1,2,5,7</sup>	Alterações hidroeletrólíticas <sup>1,2,5</sup>
<b>Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)</b> <sup>1,11,12</sup>	Diminuição da função renal <sup>1,8,12</sup>
<b>Inibidores da colinesterase</b> <sup>1,3,12</sup> Donepezilo, galantamina e rivastigmina <sup>1,12</sup>	Aumento da sudação; <sup>12</sup> podem causar diarreia e vômitos, <sup>1,3</sup> com risco de desidratação <sup>1,3,12</sup>

Com base no seu mecanismo de ação, alguns fármacos constituem um fator de risco para doenças relacionada com o calor em indivíduos vulneráveis.<sup>1,4,8-10</sup> Em alguns casos, diferentes fármacos de uma mesma classe afetam a termorregulação em diferentes graus.<sup>9</sup> Fármacos que afetem a resposta termorreguladora por diversos mecanismos podem ser particularmente problemáticos.<sup>10</sup> Quando é introduzido um novo fármaco, o risco de afetação da resposta termorreguladora pode ser maior.<sup>10,11</sup>

São diversos os **mecanismos** pelos quais os fármacos podem aumentar o risco de situações adversas relacionadas com o calor,<sup>3,10,12</sup> entre os quais se destacam:

- Alteração da termorregulação central;<sup>1-3,9,10,12</sup>
- Desidratação<sup>1,2,9-12</sup> e desequilíbrio eletrolítico;<sup>1-3, 10,11</sup>
- Diminuição da sudação;<sup>1-3,9,10,12</sup>
- Diminuição da sensação de sede;<sup>1,10,11</sup>
- Vasoconstrição cutânea;<sup>1,9,11,12</sup>
- Sedação e afetação cognitiva, que pode diminuir o estado de alerta, o discernimento e a percepção do calor;<sup>1,2,9,10</sup>
- Hipotensão<sup>1,10,11</sup> e diminuição do débito cardíaco,<sup>9-11</sup> que também pode aumentar o risco de desmaios e quedas;<sup>10,11</sup>
- Alteração da função renal,<sup>1,9,10</sup> com risco de toxicidade, relacionada com a diminuição da depuração renal.<sup>9,10</sup>

## Ondas de calor

DATA 2023-07-11 | AUTOR Ana Paula Mendes, Diretora técnica do CIM

Os grandes grupos farmacológicos que parecem agravar as consequências de uma exposição ao calor são os fármacos anticolinérgicos, os diuréticos<sup>4,6,12</sup> e os antipsicóticos.<sup>4,12</sup> Os fármacos com efeitos anticolinérgicos<sup>2,3,5-7,9,10,12</sup> são especialmente relevantes. O bloqueio dos recetores colinérgicos parece ser um importante mecanismo para efeitos adversos induzidos pelo calor,<sup>4,9</sup> especialmente pelo seu impacto na diminuição da sudorese.<sup>1-6,9-12</sup> Podem ainda interferir com a termorregulação central,<sup>1,10</sup> causar sede, alterações cognitivas<sup>1,4,10</sup> e hipotensão.<sup>1,10</sup> Deve ser prestada especial atenção à carga anticolinérgica total.<sup>4</sup>

### Risco aumentado de toxicidade

A presença de desidratação pode causar alterações da função renal.<sup>1,10,12</sup> Este risco é aumentado por alguns fármacos, nomeadamente diuréticos, IECA, ARA<sup>12</sup> e AINE.<sup>1,8,12</sup> A diminuição da função renal causada pela desidratação pode causar acumulação e consequente toxicidade de fármacos eliminados por esta via, nomeadamente diversos grupos de antidiabéticos orais,<sup>1,10,12</sup> os anticoagulantes orais,<sup>1,10</sup> o lítio,<sup>1,3,5,8,10,12</sup> a digoxina,<sup>1,8,10</sup> a flecainida,<sup>12</sup> antiepilépticos, AINE, IECA e ARA.<sup>1</sup> O calor provoca um aumento na biodisponibilidade de fármacos de administração cutânea, como os sistemas transdérmicos,<sup>1,2</sup> e subcutânea, como a insulina,<sup>1</sup> o que pode resultar em toxicidade.<sup>2</sup> Isto é particularmente importante com o uso de sistemas transdérmicos contendo opioides.<sup>1,2</sup> Recomenda-se que pessoas que utilizem sistemas transdérmicos evitem expor-se ao sol, se mantenham o mais frescas possível e atentas a potenciais sintomas de toxicidade.<sup>2</sup>

### Outras substâncias

**Álcool.**<sup>5,7,9,10,12</sup> Pode reduzir o estado de alerta e afetar o discernimento, a perceção do calor<sup>5,9,10,12</sup> e da sede,<sup>10</sup> possui efeitos diuréticos,<sup>3,9,10</sup> o que contribui para a desidratação.<sup>2,5,8,12</sup> Afeta a vasodilatação<sup>5,9,12</sup> e a contratilidade cardíaca.<sup>5,9</sup>

**Outras substâncias ilícitas,** como heroína,<sup>5,7</sup> anfetaminas, cocaína,<sup>5,7,9,12</sup> fenciclidina,<sup>5,7</sup> MDMA,<sup>5,6,9,12</sup> e LSD<sup>6,7</sup> podem aumentar a produção endógena de calor,<sup>5,6</sup> diminuir o estado de alerta e o discernimento.<sup>5,9</sup> No caso da cocaína, pode ocorrer diminuição da vasodilatação e da sudorese; no caso do MDMA, a ingestão abundante de água, associada a sudorese intensa, pode conduzir a hiponatremia.<sup>9</sup>

**Suplementos para perda de peso**<sup>5,7,9</sup> com efeitos ergogénicos,<sup>7</sup> como carnitina e extrato de chá verde, podem aumentar a taxa metabólica e a produção de calor.<sup>5</sup>

### Prevenção de eventos adversos durante ondas de calor

Os profissionais de saúde deverão saber identificar as pessoas mais vulneráveis aos efeitos do calor e proporcionar um aconselhamento individualizado, antes do início da estação quente.<sup>1,10</sup> As alterações às respostas termorreguladoras causadas por fármacos podem passar despercebidas durante o inverno e tornarem-se aparentes apenas no verão.<sup>10</sup> É prudente promover a revisão da medicação das pessoas idosas em períodos de maior calor,<sup>1,8,10</sup> incluindo os medicamentos não sujeitos a receita médica.<sup>10</sup> Deverá ainda ser proporcionado aconselhamento sobre como armazenar os medicamentos de modo seguro,<sup>1-3,8,10</sup> os potenciais sinais e sintomas de doença relacionada com o calor<sup>1,5</sup> e quais as estratégias para redução dos riscos do tempo quente para a saúde,<sup>1,3,8,10</sup> das quais destacamos:

- Estar atento a sintomas de doença relacionada com o calor,<sup>1,5,6,13</sup> como elevação da temperatura corporal, fraqueza, fadiga, náuseas, tonturas,<sup>5,6</sup> cefaleias,<sup>1</sup> sudorese excessiva ou cessação da sudorese, sede,<sup>1,5</sup> mialgias e confusão<sup>5</sup> e reportá-los ao médico ou farmacêutico.<sup>3,5,10</sup>
- Ingerir água com regularidade,<sup>1,3,5,9,10,13</sup> mesmo que não exista a perceção de sede.<sup>1,3,9,10</sup>
- Ingerir, preferencialmente, alimentos frescos com elevado teor de água.<sup>1,3,9,10</sup>
- Evitar sair à rua durante os períodos mais quentes do dia.<sup>3,10,13</sup>
- Limitar a atividade física.<sup>5,13</sup>
- Vestir roupas leves e largas,<sup>3,5,10,13</sup> de cores claras<sup>3</sup> e em fibras naturais.<sup>1,3,9,13</sup>
- Manter um ambiente fresco no domicílio,<sup>1,3,5,10</sup> através da utilização de ar condicionado.<sup>3,5,7,10,13</sup> As ventoinhas são ineficazes se a temperatura ambiente for elevada.<sup>5,9</sup> É útil manter as janelas e cortinas fechadas durante o dia e abri-las à noite e no início da manhã e desligar luzes e aparelhos elétricos que sejam desnecessários.<sup>13</sup>
- Tomar duches frescos.<sup>1,3,5,10,13</sup>
- Se não conseguir manter-se fresco no domicílio, poderá aceder a áreas com ar condicionado, como superfícies comerciais.<sup>3,10</sup>
- Manter contacto frequente com familiares, cuidadores ou amigos.<sup>1,3,5,7,10,13</sup>

## Referências bibliográficas

1. Calor, salud y medicamentos. INFAC. 2023 [accedido a 06-07-2023]; 31(2): 10-20. Disponível em: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2023/es\\_def/adjuntos/Boletim-INFAC\\_Vol\\_31\\_2\\_MEDICAMENTOS-Y-CALOR\\_ES.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/Boletim-INFAC_Vol_31_2_MEDICAMENTOS-Y-CALOR_ES.pdf)
2. Ajan N, Page A. Heat-related illnesses: physiology, symptoms and management. The Pharmaceutical Journal. May 2023; 310(7973): DOI:10.1211/PJ.2023.1.185781
3. Extreme Heat Events Guidelines: Technical Guide for Health Care Workers. Ottawa - Ontario, Health Canada, 2011 [accedido a 06-07-2023]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/climate-change-health/extreme-heat-events-guidelines-technical-guide-health-care-workers.html#a4.0>
4. Gamboa L, Lafuente AS, Morera-Herreras T, Garcia M, Aguirre C, Lertxundi U. Analysis of heat stroke and heat exhaustion cases in EudraVigilance pharmacovigilance database. Eur J Clin Pharmacol. 2023 May; 79(5): 679-685. doi: 10.1007/s00228-023-03487-3.
5. Sorensen C, Hess J. Treatment and Prevention of Heat-Related Illness. N Engl J Med. 2022 Oct 13;387(15):1404-1413. doi: 10.1056/NEJMc2210623.
6. Mechem CC. Severe nonexertional hyperthermia (classic heat stroke) in adults. UpToDate®, Literature review current through: Apr 2023; topic last updated: Jun 20, 2022.

7. Gauer R, Meyers BK. Heat-Related Illnesses. Am Fam Physician. 2019 Apr 15 [accedido a 06-07-2023]; 99(8): 482-489. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0415/p482.html>
8. Beat the heat – Information for health professionals. NSW Health, Current as at: Thursday 7 April 2022 [accedido a 06-07-2023]. Disponível em: <https://www.health.nsw.gov.au/environment/beattheheat/Pages/information-for-health-professionals.aspx>
9. HeatAdvice, National Collaborating Centre for Environmental Health, Mar 15, 2011 [accedido a 06-07-2023]. Disponível em: <https://nceh.ca/documents/guide/heat-advice>
10. Westaway K, Frank O, Husband A, McClure A, Shute R, Edwards S, Curtis J, Rowett D. Medicines can affect thermoregulation and accentuate the risk of dehydration and heat-related illness during hot weather. J Clin Pharm Ther. 2015 Aug; 40(4): 363-7. doi: 10.1111/jcpt.12294.
11. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Le Blanc VT, Westaway K, Roughead EE. Increased risk of hospital admission for dehydration or heat-related illness after initiation of medicines: a sequence symmetry analysis. J Clin Pharm Ther. 2016 Oct; 41(5): 503-7. doi: 10.1111/jcpt.12418.
12. Risques liés aux médicaments en cas de vague de chaleur. Rev Prescrire. 2004; 24(252): 505-11.
13. Ajan N, Page A. Heat-related illnesses: preparing for periods of high temperatures. The Pharmaceutical Journal. 2023; 310(7973): DOI:10.1211/PJ.2023.1.185985.