

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,^{1,5} também conhecidos por ondas de calor,^{2,4} resultando numa ameaça crescente para a saúde das populações.^{2,3} 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 época¹ numa determinada região.² 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 90.¹

As ondas de calor estão associadas a efeitos negativos sobre a saúde e, conseqüentemente a um excesso de morbilidade e mortalidade.^{1,2} 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.⁵

Termorregulação

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

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

Os principais mecanismos de regulação são a vasodilatação cutânea e o aumento da sudorese.^{2,6} A evaporação do suor é a principal forma de dissipação de calor num ambiente quente,^{3,6-9} mas torna-se ineficaz com níveis elevados de humidade relativa.^{3,5,6,8} 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,^{3,6-8} não conseguem transferir eficientemente o calor quando a temperatura ambiental excede a temperatura cutânea.^{5,8}

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,^{2,4,5,7} consequência do aumento da temperatura corporal acima de um limiar de risco.⁵⁻⁷ 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.^{2,3,5,7}

O golpe de calor pode ser subcategorizado como clássico, ou associado ao exercício.^{3,5-7} O clássico é tipicamente observado em indivíduos com patologias pré-existentes,^{3,5,6} 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.⁶

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,^{3,5,6} ou não, a temperatura ambiental elevada.⁵ Os indivíduos em maior risco são os atletas, militares,^{5,7} e pessoas que trabalhem ao ar livre, como agricultores, trabalhadores da construção civil, entre outros.^{5,7}

Adicionalmente, existem muitas doenças que são exacerbadas por exposição ao calor.^{3,5,8,10} 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.² 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,^{5,8} 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,^{1-6,8,11} e as grávidas.^{1,3,5,6,8}

Ondas de calor

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

As **pessoas idosas** são um grupo particularmente suscetível,^{3,4,9} uma vez que a sua capacidade de adaptação fisiológica ao aumento do calor ambiental é menor, devido a fatores como alterações na composição corporal,^{3,10} diminuição do débito cardíaco,^{3,9,10} défice na vasodilatação cutânea,^{3,4,6} diminuição da produção de suor^{2,4,9-10} e do fluxo sanguíneo cutâneo,^{3,9,10} entre outros. Adicionalmente, existe uma perceção diminuída do calor^{3,4} e da sede.^{3,4,10} 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,^{1,3,4,9,10} bem como de terem condicionantes físicas ou sociais que contribuem para o risco (ver infra).⁹

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.^{1,9} Incluem:

- Doenças cardiovasculares;^{1-3,6-8,10}
- Doenças psiquiátricas;^{1-3,8,10,12}
- Doenças respiratórias;^{3,10}
- Diabetes mellitus;^{1-3,6-8,10}
- Obesidade;^{1-3,5-8,10}
- Doença renal;^{2,3,8,10}
- Alterações cognitivas;^{2,3,5,8}

- Doenças neurológicas, como doença de Parkinson;^{1,3,10}
- Abuso de substâncias psicoativas e álcool.^{1,3,6,8,10}

A presença de **limitações físicas ou funcionais**,^{5,6} como mobilidade reduzida,^{1,3,5,8-10} confinamento ao leito ou ao domicílio, indivíduos dependentes e com dificuldade ou incapacidade de autocuidado,^{3,9,10} ou malnutrição³ apresentam igualmente um risco acrescido de fatalidades relacionadas com o calor. Contribuem também para este risco **fatores sociais** como uma baixa condição socioeconómica,^{1,3,5,8-11} viver sozinho,^{3,8,10,11} habitar em condições precárias,^{1,4,5,10} residir em áreas urbanas densamente habitadas, em andares superiores,^{1,3,5,10} não ter acesso a ar condicionado,^{3,5-7,10} isolamento social,^{1,3,5,6,9,10} baixa literacia^{3,5} e trabalhar ao ar livre.^{2,5,10} A coexistência de diversos destes fatores aumenta o risco.¹

Fármacos e ondas de calor

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

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

Ondas de calor

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

Tabela 1. (Continuação)

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

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

São diversos os **mecanismos** pelos quais os fármacos podem aumentar o risco de situações adversas relacionadas com o calor,^{3,10,12} entre os quais se destacam:

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

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^{4,6,12} e os antipsicóticos.^{4,12} Os fármacos com efeitos anticolinérgicos^{2,3,5-7,9,10,12} são especialmente relevantes. O bloqueio dos recetores colinérgicos parece ser um importante mecanismo para efeitos adversos induzidos pelo calor,^{4,9} especialmente pelo seu impacto na diminuição da sudorese.^{1-6,9-12} Podem ainda interferir com a termorregulação central,^{1,10} causar sede, alterações cognitivas^{1,4,10} e hipotensão.^{1,10} Deve ser prestada especial atenção à carga anticolinérgica total.⁴

Risco aumentado de toxicidade

A presença de desidratação pode causar alterações da função renal.^{1,10,12} Este risco é aumentado por alguns fármacos, nomeadamente diuréticos, IECA, ARA¹² e AINE.^{1,8,12} 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,^{1,10,12} os anticoagulantes orais,^{1,10} o lítio,^{1,3,5,8,10,12} a digoxina,^{1,8,10} a flecainida,¹² antiepilépticos, AINE, IECA e ARA.¹ O calor provoca um aumento na biodisponibilidade de fármacos de administração cutânea, como os sistemas transdérmicos,^{1,2} e subcutânea, como a insulina,¹ o que pode resultar em toxicidade.² Isto é particularmente importante com o uso de sistemas transdérmicos contendo opioides.^{1,2} 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.²

Outras substâncias

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

Outras substâncias ilícitas, como heroína,^{5,7} anfetaminas, cocaína,^{5,7,9,12} fenciclidina,^{5,7} MDMA,^{5,6,9,12} e LSD^{6,7} podem aumentar a produção endógena de calor,^{5,6} diminuir o estado de alerta e o discernimento.^{5,9} 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.⁹

Suplementos para perda de peso^{5,7,9} com efeitos ergogénicos,⁷ como carnitina e extrato de chá verde, podem aumentar a taxa metabólica e a produção de calor.⁵

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.^{1,10} As alterações às respostas termorreguladoras causadas por fármacos podem passar despercebidas durante o inverno e tornarem-se aparentes apenas no verão.¹⁰ É prudente promover a revisão da medicação das pessoas idosas em períodos de maior calor,^{1,8,10} incluindo os medicamentos não sujeitos a receita médica.¹⁰ Deverá ainda ser proporcionado aconselhamento sobre como armazenar os medicamentos de modo seguro,^{1-3,8,10} os potenciais sinais e sintomas de doença relacionada com o calor^{1,5} e quais as estratégias para redução dos riscos do tempo quente para a saúde,^{1,3,8,10} das quais destacamos:

- Estar atento a sintomas de doença relacionada com o calor,^{1,5,6,13} como elevação da temperatura corporal, fraqueza, fadiga, náuseas, tonturas,^{5,6} cefaleias,¹ sudorese excessiva ou cessação da sudorese, sede,^{1,5} mialgias e confusão⁵ e reportá-los ao médico ou farmacêutico.^{3,5,10}
- Ingerir água com regularidade,^{1,3,5,9,10,13} mesmo que não exista a perceção de sede.^{1,3,9,10}
- Ingerir, preferencialmente, alimentos frescos com elevado teor de água.^{1,3,9,10}
- Evitar sair à rua durante os períodos mais quentes do dia.^{3,10,13}
- Limitar a atividade física.^{5,13}
- Vestir roupas leves e largas,^{3,5,10,13} de cores claras³ e em fibras naturais.^{1,3,9,13}
- Manter um ambiente fresco no domicílio,^{1,3,5,10} através da utilização de ar condicionado.^{3,5,7,10,13} As ventoinhas são ineficazes se a temperatura ambiente for elevada.^{5,9} 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.¹³
- Tomar duches frescos.^{1,3,5,10,13}
- Se não conseguir manter-se fresco no domicílio, poderá aceder a áreas com ar condicionado, como superfícies comerciais.^{3,10}
- Manter contacto frequente com familiares, cuidadores ou amigos.^{1,3,5,7,10,13}

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
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.