

TOXICOLOGIA

UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

VOLUME I

ORGANIZAÇÃO

TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR



AMPLA
EDITORAS



TOXICOLOGIA

UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

VOLUME I

ORGANIZAÇÃO

TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR



AMPLA
EDITORA





2021 - Editora Amplia

Copyright © Editora Amplia

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplia

Diagramação: Higor Costa de Brito

Toxicologia: uma abordagem multidisciplinar – Volume I está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito ao criador. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Amplia. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Amplia.

ISBN: 978-65-88332-71-9

DOI: 10.51859/amplia.tam719.1121-0

Editora Amplia

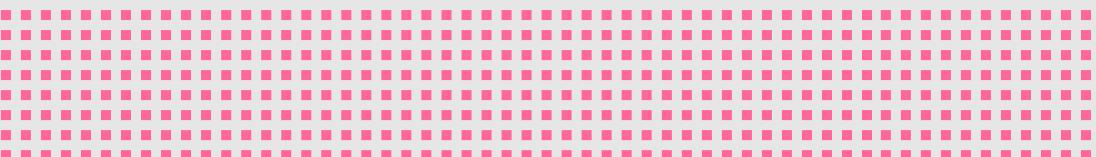
Campina Grande – PB – Brasil

[contato@ampliaeditora.com.br](mailto: contato@ampliaeditora.com.br)

www.ampliaeditora.com.br



2021



CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Italan Carneiro Bezerra – Instituto Federal da Paraíba
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará
Jaqueleine Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas
João Henrique de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário
Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande
Marcelo Alves Pereira Eufrasio – Centro Universitário Unifacisa
Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal de Campina Grande
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão



Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará
Rebeca Freitas Ivanickska – Universidade Federal de Lavras
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
Sabrynnna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia
Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur – Universidade Estadual do Ceará
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande



2021 - Editora Amplia
Copyright © Editora Amplia
Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares
Design da Capa: Editora Amplia
Diagramação: Higor Costa de Brito

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Toxicologia [livro eletrônico]: uma abordagem multidisciplinar / Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur. -- Campina Grande : Editora Amplia, 2021. 2 v.

Formato: PDF
ISBN: 978-65-88332-71-9 (v. 1)
ISBN: 978-65-88332-72-6 (v. 2)

1. Intoxicações. 2. Saúde. 3. Drogas – Toxicologia.
I. Bachur, Tatiana Paschoalette Rodrigues. II. Título.

CDD-615.9

Sueli Costa - Bibliotecária - CRB-8/5213
(SC Assessoria Editorial, SP, Brasil)

Índices para catálogo sistemático:

1. Toxicologia 615.9

Editora Amplia
Campina Grande – PB – Brasil
 contato@ampliaeditora.com.br
 www.ampliaeditora.com.br



2021

PREFÁCIO

Desde os períodos mais remotos, nas civilizações primitivas, substâncias presentes na natureza eram utilizadas para fins diversos, como a caça e extermínio de inimigos. Com a evolução da humanidade, muitos esforços têm sido feitos para o avanço no conhecimento acerca do uso seguro de substâncias presentes em diversos contextos da vida, através da identificação e caracterização do potencial tóxico e das condições de exposição a estas substâncias que podem repercutir em perigo para os seres vivos. Deste modo, o objetivo principal destes avanços consiste em prevenir agravos relacionados ao contato ou exposição com substâncias potencialmente tóxicas.

Em nosso cotidiano, estamos constantemente expostos a potenciais agentes tóxicos, mesmo que não percebamos, a exemplo dos medicamentos, alimentos, substâncias presentes nos meios ocupacional e ambiental, além das substâncias produzidas e usadas intencionalmente por exercer atividades tóxicas no organismo, como as drogas de abusos lícitas e ilícitas. Assim, a Toxicologia surge como a ciência que, em suas diferentes áreas de atuação, busca compreender a natureza, os mecanismos das ações tóxicas e as alterações biológicas resultantes da exposição de um organismo vivo a diferentes substâncias químicas. No contexto da saúde humana, o papel principal desta ciência é a avaliação de risco e o estabelecimento de medidas preventivas e corretivas para a utilização segura destas substâncias pelo homem.

O estudo acerca de acidentes por animais peçonhentos também se enquadra no escopo da Toxicologia. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que ocorrem 5 milhões de acidentes por picada de serpente por ano, resultando em 2,5 milhões de envenenamentos e em, pelo menos, 100.000 mortes. Portanto, tanto as intoxicações exógenas como os envenenamentos por animais peçonhentos correspondem a relevantes situações de risco à saúde que requerem atendimento especializado, constituindo um sério problema sanitário mundial.

De modo agudo, as intoxicações e envenenamentos ocorrem em diversos contextos, como intenção suicida, acidentes, abuso de substâncias, prescrições médicas equivocadas, dentre outros. Porém, também a exposição crônica a substâncias com potencial tóxico pode desencadear consequências deletérias ao organismo a longo prazo, a exemplo da mutagênese e da carcinogênese. Este cenário requer a formação

de profissionais de diferentes áreas do conhecimento, especialmente da área da saúde, com visão integrada, multidisciplinar e abrangente sobre Toxicologia.

Neste contexto, a proposta da obra “Toxicologia: uma abordagem multidisciplinar” é trazer, ao leitor, estudos que contemplam as diversas áreas da Toxicologia demonstrando o impacto de diferentes tipos de substâncias sobre a saúde humana.

Boa leitura!

Profa. Dra. Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Farmacêutica, Especialista em Vigilância Ambiental

Mestre em Patologia, Doutora em Farmacologia

Docente do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - CLASSE MEDICAMENTOSAS MAIS ENVOLVIDAS EM CASOS DE INTOXICAÇÃO E SUAS PERÍCIAS	10
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-1	
CAPÍTULO II - CARACTERIZAÇÃO DAS TENTATIVAS DE SUÍCIDIO POR INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA NO BRASIL ENTRE OS ANOS DE 2009 E 2019	21
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-2	
CAPÍTULO III - EVOLUÇÃO CLÍNICA DAS INTOXICAÇÕES EXÓGENAS POR MEDICAMENTOS EM ADULTOS NO CEARÁ ENTRE 2009 E 2019.....	37
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-3	
CAPÍTULO IV - SANGRAMENTO GASTROINTESTINAL POR ÚLCERA PÉPTICA EM USUÁRIOS DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES.....	51
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-4	
CAPÍTULO V - TOXICIDADE RENAL ASSOCIADA AO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES.....	60
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-5	
CAPÍTULO VI - CONSEQUÊNCIAS DO USO IRRACIONAL DE DIPIRONA.....	70
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-6	
CAPÍTULO VII - EFEITOS SISTÊMICOS DA INTOXICAÇÃO POR ACETAMINOFENO.....	82
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-7	
CAPÍTULO VIII - CONSEQUÊNCIAS DO USO PROLONGADO DE INIBidores DA BOMBA DE PRÓTONS.....	100
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-8	
CAPÍTULO IX - O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO, O SISTEMA RENAL E AS COMPLICAÇÕES DECORRENTES DO USO DE POLIFARMÁCIA.....	112
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-9	
CAPÍTULO X - PERFIL DA AUTOMEDICAÇÃO E RISCOS DE INTOXICAÇÃO POR ANALGÉSICOS EM ADULTOS E IDOSOS NO BRASIL	126
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-10	
CAPÍTULO XI - CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA AO TRATAMENTO DA COVID-19 COM CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA ISOLADAS OU EM ASSOCIAÇÃO COM OUTROS FÁRMACOS	142
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-11	
CAPÍTULO XII - ANÁLISE DAS POSSÍVEIS INTOXICAÇÕES DECORRENTES DO USO IRRACIONAL DO “KIT COVID” EM MEIO A PANDEMIA: IVERMECTINA E HIDROXICLOROQUINA.....	153
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-12	
CAPÍTULO XIII - TOXICIDADE DA AZITROMICINA EM USO ISOLADO OU COMBINADO NO CONTEXTO DA COVID-19.....	164
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-13	
CAPÍTULO XIV - RISCOS DO USO INDISCRIMINADO DE IVERMECTINA POR PACIENTES COM COVID-19	178
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-14	

CAPÍTULO XV - SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA ASSOCIADAS AO USO DE FÁRMACOS ..196
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-15

CAPÍTULO XVI - EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO IRRACIONAL DO METILFENIDATO ENTRE JOVENS DE 15 A 29 ANOS ..207
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-16

CAPÍTULO XVII - MANEJO E REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA INTOXICAÇÃO POR OPIOIDES.....218
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-17

CAPÍTULO XVIII - EFEITOS TÓXICOS DA MACONHA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL – UMA BREVE REVISÃO A PARTIR DE ESTUDOS EXPERIMENTAIS E CLÍNICOS.....227
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-18

CAPÍTULO XIX - COMPARAÇÃO DO USO DOS CIGARROS CONVENCIONAIS E ELETRÔNICOS DURANTE A GESTAÇÃO QUANTO AO POTENCIAL TERATOGÊNICO ..235
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-19

CAPÍTULO XX - FREQUÊNCIA DE MICRONÚCLEOS EM ALUNOS NÃO FUMANTES, FUMANTES PASSIVOS E EX-FUMANTES DO MUNICÍPIO DE ALTA FLORESTA, MATO GROSSO, BRASIL ..243
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-20

CAPÍTULO XXI - EFEITOS DELETÉRIOS NO DESENVOLVIMENTO FETAL DEVIDO AO ABUSO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO 256
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-21

CAPÍTULO XXII - TOXICOLOGIA ASSOCIADA AO NEURODESENVOLVIMENTO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO ALCOÓLICO FETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA ..267
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-22

CAPÍTULO XXIII - ABUSO DE CRACK E COCAÍNA NA GESTAÇÃO: COMPLICAÇÕES PARA O BINÔMIO MÃE-FETO ..283
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-23

CAPÍTULO XXIV - USO DA COCAÍNA COMO FATOR DE RISCO PARA ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....291
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-24

CAPÍTULO XXV - CONSEQUÊNCIAS DO USO AGUDO E CRÔNICO DE METANFETAMINA.....305
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-25

CAPÍTULO I

CLASSE MEDICAMENTOSAS MAIS ENVOLVIDAS EM CASOS DE INTOXICAÇÃO E SUAS PERÍCIAS

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-1

Lara Victória Dittz de Abreu Costa ¹

Flávia Comper Ghisolfi ²

Gustavo Pontes da Silva ³

Sávio Domingos da Rocha Pereira ⁴

¹ Graduanda do curso de Odontologia. Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

² Graduanda do curso de Odontologia. Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

³ Graduando do curso de Odontologia. Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

⁴ Mestre e Especialista em Odontologia Legal e Professor - Odontologia Faesa Centro Universitário - ES

RESUMO

A toxicologia estuda os efeitos adversos dos agentes exógenos e avalia a segurança e o risco químico sobre os organismos vivos. Ao fazer uso de medicamentos acima da dose terapêutica o indivíduo pode sofrer intoxicação medicamentosa. As análises toxicológicas forenses caracterizam-se pela investigação de compostos de interesse forense, em especial drogas de abuso, em diversas matrizes biológicas. As características particulares de cada matriz determinam quais técnicas de preparo de amostra são requeridas. O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica levando em consideração as produções efetuadas nos últimos 21 anos sobre toxicologia medicamentosa e toxicologia forense. As classes de medicamentos mais comuns envolvidas na intoxicação são anticonvulsivantes, antidepressivos, betabloqueadores e digitálicos. Entre as principais causas estão as tentativas de suicídio, acidentes individuais, uso terapêutico, erro de administração, automedicação e abuso. Constatou-se que a alta prevalência de intoxicação medicamentosa e suas consequências torna-a um problema de saúde pública, exigindo maior fiscalização, programas de educação em saúde, acompanhamento multidisciplinar, medidas preventivas e conhecimento sobre os valores de referência dos exames toxicológicos e as técnicas utilizadas.

Palavras-chave: Automedicação. Erros de Medicação. Suicídio. Toxicologia. Toxicologia Forense.

1. INTRODUÇÃO

A toxicologia estuda os efeitos adversos dos agentes exógenos incorporando aspectos técnicos da bioquímica molecular, biologia, química, genética, matemática, medicina, farmacologia, fisiologia e física, além de aplicar os conhecimentos na

avaliação da segurança e do risco químico sobre os organismos vivos (KLAASSEN e WATKINS III, 2012, p. 1). A compreensão sobre os efeitos toxicológicos de um composto influência nos produtos de consumo, nos medicamentos, nos processos de fabricação e de descarte, nas regulamentações e nas decisões políticas em geral (KLAASSEN e WATKINS III, 2012, p. 7).

A intoxicação por medicamentos ocorre por vários motivos, por exemplo, administração accidental, tentativas de suicídio, abuso (principalmente entre adolescentes e adultos) e erros de administração (GONÇALVES et al., 2017). Entre as principais causas das intoxicações medicamentosas, as tentativas de suicídio predominam (10.980 casos), seguidas dos acidentes individuais (9.666), uso terapêutico (5.939), erro de administração (1.612), automedicação (1.013) e abuso (218) (FIOCRUZ, 2016).

Esse tipo de intoxicação é caracterizado por uma série de sintomas causados pelo medicamento ingerido, inalado, injetado ou tópico em doses acima das terapêuticas (GONÇALVES et al., 2017). O profissional deve verificar os principais sinais e sintomas: achados cutâneos (sudorese, secura de mucosas, vermelhidão, palidez, cianose, desidratação, edema); hipo ou hipertermia; alterações nas pupilas (miose, midríase, anisocoria, alterações de reflexo pupilar); alterações da consciência (agitação, sedação, confusão mental, alucinação, delírio, desorientação); anormalidades neurológicas (convulsões, síncope, alteração de reflexos, alteração de tônus muscular, fasciculações, movimentos anormais); alterações na frequência cardíaca e pressão arterial; alterações na frequência respiratória; alterações digestivas (vômitos, hematêmese, diarreia, rigidez abdominal) (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2017).

A intoxicação medicamentosa vem se tornando um problema de saúde pública com o aumento do número de casos, demandando maior fiscalização, programas de educação em saúde e medidas preventivas (GONÇALVES et al., 2017). Portanto, essa ciência tem grande importância nas questões sociais, éticas e legais (KLAASSEN e WATKINS III, 2012, p. 7). Nos registros mais recentes do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), foram apurados no Brasil 97.398 casos de intoxicação, sendo 32.311 provocados por medicamentos, o que corresponde a 33,17% do total (FIOCRUZ, 2016). Assim, a presente pesquisa bibliográfica realizou um levantamento na literatura por meio da consulta aos portais eletrônicos Google Scholar



e Lilacs além de livros e manuais que abordam toxicologia forense e toxicologia medicamentosa, a fim de enfatizar a necessidade da atenção dos profissionais de saúde quanto aos riscos envolvendo medicamentos e a atuação do perito médico-legista na identificação da intoxicação medicamentosa.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. CLASSES MEDICAMENTOSAS MAIS UTILIZADAS EM CASOS DE INTOXICAÇÃO

Segundo Couto (2011), p.537, muitos são os medicamentos envolvidos em casos de intoxicação, no entanto destaca como mais comuns e frequentes às classes de anticonvulsivantes, antidepressivos, betabloqueadores e digitálicos, sendo a intoxicação por antidepressivos tricíclicos a mais utilizada e grave, muitas vezes relacionada com a tentativa de autoextermínio.

Uma pesquisa no estado do Paraná apontou que entre as classes medicamentosas mais utilizadas na tentativa de autoextermínio destacam-se os tranquilizantes (25,5 %), antidepressivos (17,0 %) e anticonvulsivantes (15,0 %) (QUEIROS et al., 2020).

Entre as causas de óbitos cujas classes de medicamentos foram identificadas, a maior proporção de mortes registradas foi por auto intoxicação intencional por anticonvulsivantes, sedativos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, considerando o valor total de óbitos por intoxicação com medicamentos (MOTA et al., 2012).

2.1.1. ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos são exemplos de fármacos que estão sendo usados de forma indevida. Foram criados para tratar os sintomas severos e graves da depressão com perda de apetite, desejo de morte ou suicídio, dificuldade de concentração e insônia, porém estão cada vez mais sendo utilizados em casos não depressivos como período menstrual, irritabilidade, dores e outros sintomas que poderiam ser tratados com outros medicamentos ou métodos terapêuticos não farmacológicos (BATISTA; SOUSA; MUNIZ, 2018).

A intoxicação com antidepressivos continua sendo uma importante causa de auto-intoxicação relacionada a drogas no mundo desenvolvido e uma causa muito

comum de envenenamento e mortalidade em países em desenvolvimento, sendo contribuintes substanciais para a mortalidade anual devido a overdose de drogas, junto com opiáceos, analgésicos e benzodiazepínicos. Estima-se que a amitriptilina, um dos tipos mais comuns de antidepressivos tricíclicos prescritos, cause um número relativamente alto de casos fatais provocados por overdoses, com 34 por 1 milhão de prescrições em comparação com uma taxa de 13,5 para inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e 2,0 a 6,2 para inibidores seletivos da recaptação de serotonina e antidepressivos "atípicos". Portanto, devido ao potencial tóxico deste medicamento recomenda-se cuidado especial na prescrição e armazenamento dos antidepressivos no caso de pacientes com risco aumentado de suicídio (MARCOS, 2019).

2.1.2. SEDATIVOS

É um grupo de substâncias empregadas como tranquilizantes, ansiolíticos e hipnóticos. Substituem os barbitúricos, principalmente como drogas utilizadas para dormir, por sua maior segurança, já que são muito bem toleradas pelo organismo, sendo raros os casos de morte por ação medicamentosa em que tenham sido usadas isoladamente. Geralmente, às mortes resultam do uso de benzodiazepínicos associados a outros depressores do sistema nervoso. A droga mais conhecida é o Diazepam (Valium®), mas a família é grande: nitrazepam, lorazepam, flurazepam, midazolam, triazolam, alprazolam, sendo os dois últimos os que surgiram mais recentemente no comércio. O midazolam, por sua grande potência, tem sido usado como medicação pré-anestésica (HYGINO, 2014, p. 379).

O uso de benzodiazepínicos tornou-se tão popular que trabalhos feitos em São Paulo demonstraram que um pouco mais de 10% da população adulta os tem utilizado por mais de um ano, principalmente como indutor do sono. Se considerar apenas a população psiquiátrica, a prevalência sobe para mais de 28%. Um estudo analítico da forma de obtenção de receitas, uma vez que é medicamento controlado, mostrou que cerca de 90% foram assinados por clínicos e não por psiquiatras (HYGINO, 2014, p. 379).

2.1.3. ANTICONVULSIVANTES

Os anticonvulsivantes são uma classe de medicamentos que têm como finalidade o tratamento de epilepsia e convulsão. As intoxicações são desencadeadas por fatores como: automedicação na tentativa de suicídio, ingestão accidental e por reações

adversas primárias e secundárias da medicação prescrita pelo médico (SOUZA et al., 2019).

Em um estudo realizado em Araucária-PR observou-se que os anticonvulsivantes ocuparam o primeiro lugar em causas de intoxicação, cerca de 35,55%, dentre eles o Clonazepam foi o mais utilizado com 72,72% dos casos (SOUTO et al., 2013).

2.1.4. ANTIPARKINSONIANOS

Os antiparkinsonianos constituem provavelmente o grupo de substâncias mais usado para reduzir os sintomas da doença de Parkinson e os efeitos colaterais dos neurolépticos. As medicações comumente usadas nesse grupo são triexifenidil, biperideno e a benzotropina. São indicados em síndromes extrapiramidais induzidas pelo uso de neurolépticos, a saber: parkinsonismo, distonía aguda e acatisia aguda. Têm absorção gastrointestinal e ação rápida no sistema nervoso central por serem lipofílicos, e alcançam o pico plasmático em poucas horas, são potencialmente perigosos se interagirem com outras substâncias anticolinérgicas, por exemplo os antidepressivos tricíclicos, havendo risco de intoxicação anticolinérgica, que é caracterizada por rebaixamento de nível de consciência, coma, convulsões, agitação psicomotora, alucinações, hipotensão, taquicardia, midríase, pele seca, hipertermia e redução do trânsito intestinal (FOCCHI; SCIVOLETTO; MARCOLIN., 2000).

2.1.5. BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores são fármacos frequentemente utilizados para controle de diversas doenças cardiovasculares, tais como Hipertensão, Angina Estável e Instável, Insuficiência Cardíaca Congestiva, Infarto Agudo do Miocárdio, Arritmias Cardíacas, entre outras. Embora efetivos, os betabloqueadores são fármacos que produzem várias reações adversas que podem ser cardíacas e não cardíacas, desde um aumento de peso até a insuficiência cardíaca (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018).

Apesar de estar entre as classes mais envolvidas, os casos de intoxicação envolvendo betabloqueadores não são tão comuns em nosso meio se comparada com as classes citadas anteriormente. De 2014 a 2016 foram realizados 92 atendimentos devido à intoxicação por betabloqueadores dos quais 19 presenciais e 73 por telefone no serviço de toxicologia do Hospital João XXIII, em Belo Horizonte - MG, dos quais metade ocorreu por tentativa de autoextermínio. Nenhum óbito foi registrado nesse

período. Apesar de incomuns, os quadros continuam sendo potencialmente graves. Nos EUA, em 2016, a American Association of Poison Control registrou 25.187 casos de intoxicação por betabloqueador, dos quais 6388 ocorreram em indivíduos com idade superior a 20 anos. Nessa estatística, ocorreram oito óbitos e 930 casos foram classificados como de gravidade moderada (MARTINS; FILHO, 2017).

2.1.6. DIGITÁLICOS

Os Digitálicos ou Cardioglicosídeos constituem um grupo de fármacos utilizados no tratamento de doenças do coração como as arritmias e insuficiências cardíacas. Existem naturalmente nas plantas do gênero *Digitalis Purpúrea*, uma planta venenosa também conhecida por Dedaleira, selvagem na Europa e nomeadamente em Portugal, são usadas para aumentar a taxa da contração ventricular e corrigir as arritmias por fibrilação auricular e arritmias supra ventriculares (CUNHA, 2011).

Os digitálicos por serem fármacos de baixo índice terapêutico, seu nível terapêutico é muito próximo de seu nível tóxico. Seu uso pelo paciente idoso pode levar a toxicidade devido à polifarmácia desse grupo de pacientes que propicia as interações medicamentosas, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de digoxina e causando a intoxicação digitálica (HOEFLER, 2008).

2.2. ANÁLISES TOXICOLÓGICAS

As análises toxicológicas são usadas para identificar e quantificar os agentes tóxicos com finalidade terapêutica e médico-legal. Para um resultado inequívoco é necessária a realização de procedimentos técnicos e administrativos que controlem a qualidade da análise. A confiabilidade do resultado depende de fatores como: o próprio evento; o intervalo de tempo entre o fato e a necropsia ou o exame; e a coleta, estocagem e transporte, preparação do material (COUTO, 2011, p. 536-37; DORTA et al., 2018, p. 27-28).

O exame toxicológico deve ser capaz de detectar qualquer substância química exógena presente no material coletado para a perícia. Para a seleção dos tóxicos a serem pesquisados, é fundamental o conhecimento do perito responsável sobre o evento (policial, clínico, familiar) e a descrição dos achados do exame, uma vez que cada caso tem suas particularidades (COUTO, 2011, p. 537).

O laudo pericial traz informações de quais substâncias (qualitativo) e suas concentrações (quantitativo). É muito importante saber da cinética dos fármacos e dos efeitos *post-mortem* que determinam a distribuição e ação da substância. Além de responder à algumas questões como: “O periciado fez uso ou a ele foi administrada a substância?”, “O periciado estava sob o efeito da substância?”, “Essa substância estava em quantidade suficiente para causar o evento investigado?” (COUTO, 2011, p. 539).

2.2.1. CINÉTICA DAS SUBSTÂNCIAS NO ORGANISMO

Segundo Couto (2011, p. 540), para que a substância possa exercer sua ação ela deve penetrar no organismo e se difundir pelo corpo até alcançar seu local de ação. Para a penetração ocorrer dispomos de algumas vias: oral, nasal, pulmonar, dérmica, intramuscular, intravenosa.

Após penetração no organismo ocorre a absorção, ou seja, a medicação passa para a corrente sanguínea. Estando no sangue, ocorre a distribuição, isto é, o transporte dessa substância por meio da circulação para tecidos e órgãos, nos quais ocorrerão a ação esperada. Ocorre então a eliminação da substância mediante a biotransformação (processo de metabolização no fígado) e então a excreção, principalmente, nos rins. Os dois últimos processos levam à diminuição da quantidade de substância no organismo como um todo. E à medida que a excreção progride, as concentrações urinárias do fármaco ou de seus metabólicos vão aumentando. A presença/ausência ou a concentração da substância vai depender da fase cinética em que esta se encontra no momento da amostragem (COUTO, 2011, p. 540). A separação dos processos farmacocinéticos é meramente didática, uma vez que os processos estão inter-relacionados e ocorrem simultaneamente (DORTA et al., 2018, p. 55).

Os aspectos cinéticos são indispensáveis ao interpretar um resultado, já que o tipo de tecido ou fluido coletado e o momento em que ocorreu a coleta variam conforme cada caso avaliado na Toxicologia Forense (COUTO, 2011, p. 541; DORTA et al., 2018, p. 28).

2.2.2. VALORES DE REFERÊNCIA: TERAPÊUTICA, TÓXICA OU LETAIS

A intensidade do efeito varia de acordo com a concentração da substância. Efeitos diferentes podem ser alcançados com o mesmo medicamento quando em doses diferentes (COUTO, 2011, p. 541). Existem também outros fatores contribuintes para

alterações na resposta: gênero, massa corpórea, idade, estados patológicos e interações medicamentosas (DORTA et al., 2018, p. 56).

Quando os fármacos são utilizados com finalidades terapêuticas são administrados em dose e frequência até alcançarem níveis sanguíneos acima da concentração eficaz mínima (menor concentração capaz de produzir os efeitos desejados) (COUTO, 2011, p. 541). Mas quando essa dose ultrapassa a concentração tóxica mínima podem começar surgir efeitos tóxicos. Para alguns fármacos, a distinção entre níveis terapêuticos e tóxicos é inexistente ou imperceptível, uma vez que há situações de tolerância acentuada, ou seja, doses que seriam tóxicas para um indivíduo são terapêuticas ou até ineficazes para outro (COUTO, 2011, p. 542).

As doses consideradas letais são estudadas apenas em animais, portanto não existem valores estabelecidos para seres humanos (COUTO, 2011, p. 542).

2.3. PERÍCIA MÉDICO-LEGAL E TOXICOLOGIA FORENSE

A importância da perícia é dada na caracterização do flagrante determinando a natureza tóxica da substância e a sua capacidade de provocar dependência (SILVA, 2015). A investigação tem algumas fases: rastreio, confirmação, quantificação e interpretação. Inicialmente realiza-se um teste que detecta inúmeras substâncias, o que permite uma triagem. E mais tarde, há os métodos de confirmação, quando é possível confirmar e identificar se há a substância suspeita e quantificá-la quando possível (DORTA et al., 2018, p. 26; SILVA, 2015).

Utilizam-se como principais matrizes biológicas: urina, sangue, saliva, plasma e cabelo. Além destas pode-se utilizar suor, mecônio, unhas, tecidos e cabelos dos recém-nascidos. A escolha da matriz depende da integridade da amostra, da situação da investigação (se é *ante-mortem* ou *post-mortem*) e da facilidade de coleta (BORDIN et. al, 2015; CAZENAVE; CHASIN, 2009; DORTA et al., 2018, p. 27).

Nos casos de análises *post-mortem* a disponibilidade de amostras pode ser numerosa ou limitada dependendo do histórico do caso e do intervalo de tempo entre a morte e a coleta. Preferencialmente as matrizes biológicas coletadas são sangue, fígado, conteúdo gástrico e humor vítreo. Entretanto, em vítimas em estágio avançado de decomposição as matrizes citadas anteriormente podem estar indisponíveis, sendo

necessário lançar mão de amostras alternativas (cabelo, músculo, cérebro e ossos) (DORTA et al., 2018, p. 31).

As principais técnicas de análise toxicológica incluem testes colorimétricos, cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia gasosa (CG) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e imunoensaios (CUNHA et al., 2001).

Algumas técnicas de preparo da amostra incluem: precipitação proteica (desnaturação de proteínas na matriz), extração líquido-líquido (partição da amostra em duas fases imiscíveis), *salting-out* (adição de sal inorgânico à amostra aquosa), extração em fase sólida (separação líquido-sólido), extração com ponteiras DPX (novo método de extração em fase sólida utilizado para extrações rápidas em amostras em solução), extração por *headspace* (para a determinação de etanol e outros compostos voláteis (tais como inalantes e gases venenosos) em sangue, outros fluidos e homogenatos de tecidos), microextração em fase sólida (extração de compostos orgânicos voláteis e semivoláteis em amostras aquosas empregando uma seringa modificada contendo micro tubo de aço inoxidável com uma agulha interna), microextração dispersiva líquido-líquido (submetida a centrifugação, onde as partículas do solvente extrator são sedimentadas e essa fase sedimentada é recolhida e submetida à análise toxicológica) (BORDIN et. al, 2015).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alta prevalência de intoxicação medicamentosa e as consequências que traz ao indivíduo torna-a um problema de saúde pública, sendo essencial maior fiscalização, programas de educação em saúde, acompanhamento multidisciplinar, conscientização da população sobre o uso racional de medicamentos e medidas preventivas. O conhecimento tanto dos indivíduos comuns quanto dos profissionais sobre posologia e administração, erros de prescrição e automedicação e as consequências da intoxicação medicamentosa é necessário para evitar tal situação.

Em Toxicologia Forense, a complexidade das matrizes biológicas utilizadas nas análises, sendo necessário o conhecimento básico dos princípios químicos e operacionais das mais variadas técnicas disponíveis e suas principais aplicações. A análise minuciosa é extremamente importante, uma vez que direciona a produção dos diagnósticos que podem contribuir para a elucidação de questões de interesse legal.

REFERÊNCIAS

- BATISTA, L.C.; SOUSA, V.P.R.; MUNIZ, J.J. Avaliação do índice de intoxicação por antidepressivos nos pacientes atendidos no pronto socorro do hospital das clínicas Samuel Libânio de Pouso Alegre-MG. **Revista de Ciências da Saúde Básica e Aplicada**, v.1, n.1, p. 48-57, 2018.
- BORDIN, D. et al. Técnicas de preparo de amostras biológicas com interesse forense. **Scientia Chromatographica**, v. 7, n. 2, p. 125-43, 2015.
- BRUNTON, L.L; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B.C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 13º ed. Porto Alegre: Editora AMGH, 2018.
- CAZENAVE, S.O.S.; CHASIN, A.A.M. Análises toxicológicas e a questão ética. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 2, n. 2, p. 5-17, 2009.
- COUTO, R.C. Perícias em Medicina e Odontologia legal. 1º ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2011.
- CUNHA, G.B. et al. Prevalência da exposição pré-natal à cocaína em uma amostra de recém-nascidos de um hospital geral universitário. **Jornal de Pediatria**, v. 77, n. 5, p. 369-373, 2001.
- CUNHA, V.B.F. Importância da detecção dos níveis de digitálicos em casos de morte súbita em cadáveres de idade igual ou superior a 55 anos. 2011. Dissertação de mestrado em Medicina Legal, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal, 2011. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/57200/2/Dissertao%20Digoxina%20do%20Mestrado%20de%20Medicina%20Legal%202011.pdf>. Acesso em: 08/06/2021.
- DORTA, D.J. et al. Toxicologia Forense. 1ª ed. São Paulo: Editora Blucher, 2018.
- FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz. Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Circunstância. **Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX)**, 2016. Disponível em: https://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files//Brasil6_9.pdf. Acesso em: 02/06/2021.
- FOCCHI, G.R.; SCIVOLETTO, S.; MARCOLIN, M.A. Potencial de abuso de drogas dopaminérgicas. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 138-141, 2000.
- GONÇALVES, C.A. et al. Intoxicação medicamentosa: relacionada ao uso indiscriminado de medicamentos. **Revista Científica da faculdade de educação e meio ambiente**, v. 8, n. 1, p. 135-143, 2017.
- HOEFLER, R. Interações medicamentosas. In: BRASIL. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e

Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – Brasília : Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf. Acesso em: 08/06/2021.

HYGINO, C.H. Medicina Legal: texto e atlas. 2º ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2014.

KLAASSEN, C.D.; WATKINS III, J.B. Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull. 2º ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

MANUAL de Toxicologia Clínica: Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas / [Organizadores] Edna Maria Miello Hernandez, Roberto Moacyr Ribeiro Rodrigues, Themis Mizerkowski Torres. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2017. 465 p.

MARTINS, L.S.; FILHO, A.A. Uso de solução lipídica em intoxicação por beta-bloqueador: Relato de caso. **Revista médica de Minas Gerais**, v. 27, p.1-5, 2017.

MARCOS. C.S. O papel da emulsão lipídica nas intoxicações por antidepressivos tricíclicos - uma revisão narrativa. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202358/29.05.2019%20-%20VERS%C3%A3O%20FINAL.docx-3.pdf?sequence=1> . Acesso em: 07/06/2021.

MOTA, D.M. et al. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, p. 61-70, 2012.

QUEIROS, A.J.C. et al. Perfil de suicídio por sobredose intencional de medicamentos. **Revista InterSaúde**, v. 1, n. 2, p. 79-88, 2020.

SILVA, C.T.A et al. Toxicologia Forense. VIII Mostra de Trabalhos Acadêmicos do UNILUS, **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 12, n. 28, 2015.

SOUTO, C.E. et al. Intoxicações medicamentosas em Araucária-PR. **Revista Uniandrade**, v. 13, n. 3, p. 210-220, 2013.

SOUZA, W.G. et al. Uma abordagem sobre casos de intoxicação por medicamentos anticonvulsivantes barbitúricos: fenobarbital. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA**, v.10, n.1, p.131-138, 2019.

CAPÍTULO II

CARACTERIZAÇÃO DAS TENTATIVAS DE SUÍCIO POR INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA NO BRASIL ENTRE OS ANOS DE 2009 E 2019

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-2

Rachel Sobreira Karam¹
Antônio Andrei da Silva Sena¹
Felipe Jorge Medeiros Vieira¹
Karla Larissa de Andrade Pinto¹
Melissa Fiúza Saboya¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O suicídio é um importante evento na mortalidade da população global, com taxas anuais significativas em todos os países. Considerando as tentativas de suicídio, esse número se eleva ainda mais, podendo serem realizadas através de diversas formas, incluindo intoxicação ou overdose medicamentosa. No Brasil, esse evento tem grande relevância, tendo sido notificadas 305.746 tentativas de suicídio pela utilização de fármacos entre os anos de 2009 e 2019. Tais tentativas possuem características epidemiológicas que condizem com a tendência mundial e estudos anteriores, predominando entre mulheres adultas de raça branca residentes na região Sudeste do país. Os fármacos predominantemente usados em tentativas de suicídio neste período pertencem às classes dos analgésicos e dos psicofármacos; estes, comumente utilizados por pessoas em acompanhamento psiquiátrico. Os medicamentos têm seus efeitos tóxicos potencializados quando associados a outras substâncias, como diferentes fármacos e o álcool. Embora as tentativas de suicídio não possuam alta letalidade, são necessárias medidas de prevenção, especialmente com a restrição de venda e de acesso a determinados fármacos.

Palavras-chave: Tentativa de suicídio. Epidemiologia. Intoxicação. Medicamentos. Brasil.



1. INTRODUÇÃO

O suicídio é a principal causa de mortalidade prematura e anos potenciais de vida perdidos em todo o mundo, principalmente em países de baixa e média renda, com aproximadamente 800.000 óbitos por essa causa anualmente. Esse número pode ser ainda maior, caso sejam levadas em conta as tentativas de suicídios não relatadas; acredita-se que as tentativas superem o número de suicídios em, pelo menos, dez vezes (MCDONALD et al., 2021; BERNARDES, TURINI; MATSUO, 2010).

Dentre as formas de tentativa de suicídio, a autointoxicação medicamentosa intencional é comumente utilizada, envolvendo a ingestão de um ou mais fármacos, a exemplo de antidepressivos e analgésicos. Devido à sua fácil disponibilidade e acessibilidade, podendo ser vendidos em estabelecimentos não farmacêuticos e mesmo sem receita médica, os medicamentos são, portanto, bastante utilizados nas tentativas de suicídio (GULEC et al., 2016; MARTINOTTI et al., 2021; CASEY et al., 2020).

O Brasil segue o contexto mundial, com número crescente de suicídios, sendo a tentativa por utilização por fármacos bastante frequente, com 67.751 tentativas relatadas no ano de 2019. Verificou-se um aumento entre os anos de 2009 e 2019, correspondendo a uma variação de 773%. Portanto, visto que se trata de um problema de saúde pública, faz-se necessária a prevenção eficaz, compreendendo quais os fármacos são mais utilizados, limitando seu acesso e sua disponibilidade para a população (HAWTON et al., 2019; MCDONALD et al., 2021; DATASUS, 2021).

Diante do exposto, o objetivo desta pesquisa foi realizar um levantamento acerca das tentativas de suicídio por intoxicação medicamentosa no Brasil no período de 2009 a 2019 identificando o perfil epidemiológico e desfechos destes eventos entre jovens e adultos.

2. METODOLOGIA

Para a concretização deste estudo, foi realizado um levantamento de dados acerca das tentativas de suicídio por intoxicação exógena pelo uso de medicamentos no período entre 2009 e 2019 no Brasil, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), que integra a plataforma DATASUS, considerando o número total de tentativas, especificando por raça, faixa etária, sexo e região brasileira. O

processamento e a análise de dados foram realizados por medidas de frequência apresentada na forma de gráficos e tabelas.

Também foram conduzidas pesquisas bibliográficas nas bases de dados Embase e MEDLINE, a partir dos descritores “*suicide, attempted*”, *drugs* e *Brazil*, e na base LILACS, por meio dos descritores “tentativa de suicídio”, intoxicação, medicamentos e Brasil, com o intuito de trazer artigos sobre o contexto global quanto às tentativas de suicídio por intoxicação medicamentosa e alinhados ao contexto deste estudo para discussão neste trabalho.

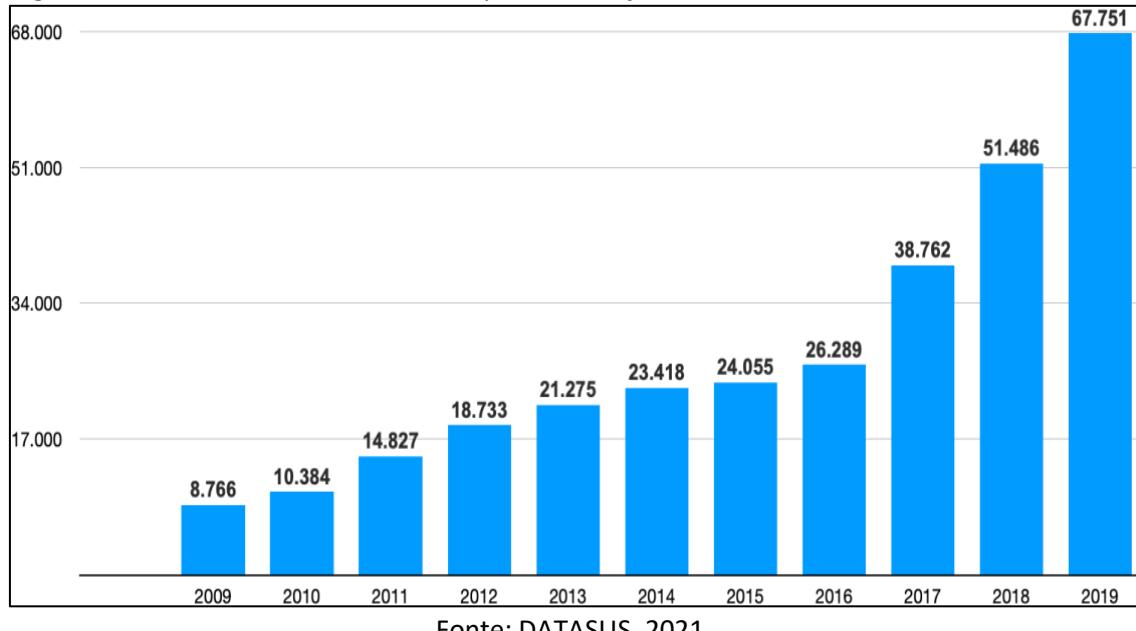
Os resultados são apresentados de forma descritiva, tendo como característica a descrição de comportamento de uma dada população ou fenômeno, ou até mesmo estabelecimento de uma relação entre as variáveis.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, entre os anos de 2009 e 2019, ocorreu um aumento aproximado de 673% nas tentativas de suicídio por ingestão de fármacos de forma deliberada, totalizando 305.746 tentativas ao longo de 11 anos, com o destaque para a maior elevação nos anos de 2018 e 2019 (Figura 1). Segundo Franck, Monteiro e Limberger (2021), a intoxicação por medicamentos, com destaque para o uso predominante de fármacos psiquiátricos, foi o terceiro método mais frequente de suicídio nas macrorregiões brasileiras de Pelotas e Passo Fundo, entre os anos de 2017 e 2019, ficando atrás apenas do enforcamento e de uso de arma de fogo.

Figura 1: Total de tentativas de suicídio por intoxicação medicamentosa no Brasil, 2009 - 2019.



Fonte: DATASUS, 2021.

Fatores como sexo, idade, raça e região de origem podem influenciar nos dados relacionados às tentativas de suicídio a partir de autointoxicação por medicamentos, que ocorre, predominantemente, em indivíduos do sexo feminino e jovens, os quais possuem, em sua maioria, algum transtorno psiquiátrico.

Na Tabela 1, está demonstrada a faixa etária em que se encontra o maior número de tentativas de suicídio por ingestão de medicamentos no Brasil entre 2009 e 2019 é a de indivíduos de 20 a 39 anos ($n = 154.005$ casos). Os achados nacionais corroboram uma tendência mundial demonstrada em países como Coreia do Sul, Turquia, Tunísia e Estados Unidos (LEE et al., 2019; KARACA, ERTAŞKIN, 2020; GHARBAOUI et al., 2019; CONNER et al., 2019).

Tabela 1: Distribuição por idade das tentativas de suicídio por intoxicação medicamentosa no Brasil entre os anos de 2009 e 2019.

	10-14 anos	15-19 anos	20-39 anos	40-59 anos
2009	468	1.483	4.838	1.743
2010	551	1.707	5.660	2.143
2011	806	2.658	7.952	2.976
2012	1.087	3.491	9.728	3.841
2013	1.229	4.082	11.068	4.234
2014	1.309	4.280	12.096	4.989
2015	1.292	4.210	12.396	5.411
2016	1.427	4.960	13.243	5.807
2017	2.637	8.123	18.804	7.883
2018	3.484	11.415	25.122	9.868
2019	4.791	16.130	33.098	11.761
Total	19.081	62.539	154.005	60.656

Fonte: DATASUS, 2021.

Entretanto, ao serem avaliados os fármacos utilizados, o padrão de faixa etária mais afetado pode modificar. Casey et al. (2020), analisando auto envenenamento por paracetamol na Inglaterra, verificaram que pacientes entre 10 e 19 anos eram mais propensos a usar tal substância em overdose intencionais do que os de outras faixas etárias, enquanto indivíduos adultos tendem a utilizar medicamentos psiquiátricos, como antidepressivos e calmantes (LEE et al., 2019; BERNARDES; TURINI; MATSUO, 2010). Uma possível explicação para essa diferenciação etária é a menor disponibilidade de acesso a medicamentos prescritos por indivíduos mais jovens ou pela dificuldade em adolescentes de obter tratamento psiquiátrico por questões de estigmatização (CASEY et al., 2020; KIM et al., 2021).

Outra desigualdade entre adultos e jovens que pode ser observada é a de ideação, intenção, planejamento e letalidade nas tentativas de suicídio. De acordo com

estudo de Lee et al. (2019), pacientes mais velhos possuem taxas de hospitalização maiores se comparado aos mais novos, indicando maior letalidade nessa faixa etária. Além disso, segundo Casey et al. (2020), pessoas de idade mais avançada tendem a consumir um número maior de comprimidos nas tentativas de suicídio por paracetamol, reforçando a hipótese de que indivíduos mais velhos têm maior intenção em casos de auto envenenamento e apresentam quadros mais graves. Já conforme Kim et al. (2021), adolescentes tentam mais suicídios de forma não planejada do que planejada em comparação a adultos, além de apresentarem níveis baixos de intencionalidade e letalidade.

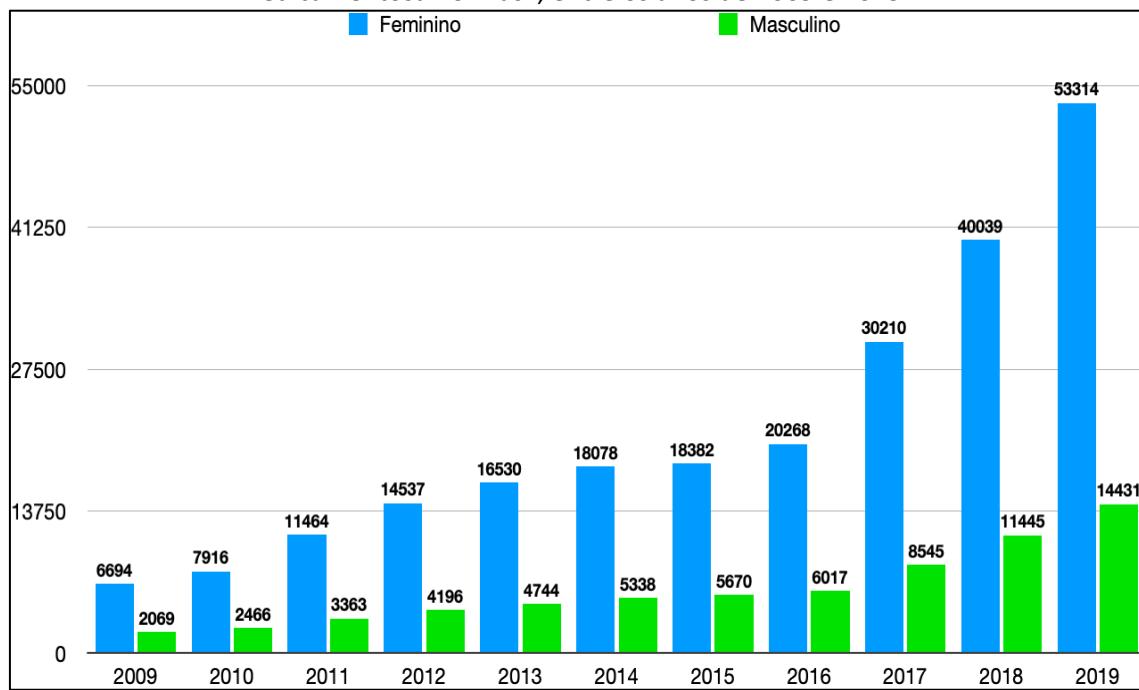
Em relação à motivação da tentativa de suicídio, pacientes mais jovens tendem a cometer tais auto injúrias por motivos de problemas interpessoais, como de relacionamento com o(a) parceiro(a) e/ou a família, questões abusivas e estresse escolar; enquanto indivíduos mais velhos costumam possuir como motivação desemprego, problemas econômicos, doenças crônicas e transtornos psiquiátricos. Adultos possuem, também, uma maior propensão a ingerir bebidas alcoólicas e drogas psicoativas no ato da tentativa, se comparado com adolescentes (LEE et al., 2019; CHOI et al., 2021).

No entanto, ainda de acordo com o que pode ser observado na Tabela 1, apesar de indivíduos de 20 a 39 anos deterem o maior número de tentativas de suicídio por ingestão de fármacos no Brasil entre 2009 e 2019, foram os indivíduos com idade de 15 a 19 anos que apresentaram o maior aumento dessas tentativas no mesmo período (988%). Essa mudança pode estar relacionada a fatores como risco de relações conflituosas com pais e parceiros, impulsividade, ruptura de namoro, evasão escolar, alterações no comportamento sexual, gravidez indesejada, entre outros (OLIVA et al., 2013). Ademais, o uso crescente das mídias sociais, o *bullying* e o maior uso de antidepressivos também podem estar relacionados a esse aumento (FROBERG et al., 2019).

A Figura 2 demonstra que o sexo feminino é predominante nas tentativas de suicídio por intoxicação medicamentosa no Brasil entre os anos de 2009 e 2019. Das 305.716 notificações realizadas nesse período, 68.284 (22,34%) ocorreram no sexo masculino e 237.432 (77,66%) no sexo feminino. Além disso, houve aumento de 696% nas tentativas de suicídio por interação medicamentosa entre as mulheres e 597% entre

os homens no período analisado. Estudos realizados em países desenvolvidos apontam homogeneidade entre os números de ambos os sexos, enquanto nos subdesenvolvidos mulheres tentam suicídio em uma frequência muito mais alta do que os homens. Esse fato pode estar relacionado a uma maior pressão sociocultural que mulheres de países mais pobres sofrem, o que inclui, por exemplo, casamento precoce (KARACA, ERTAŞKIN, 2020; CASEY et al., 2020; PFEIFER et al., 2020). No Brasil, como mostra a Figura 2, observa-se uma grande discrepância entre os números do sexo feminino e masculino, fato que pode indicar que mulheres brasileiras, principalmente as mais pobres, ainda sofrem com a pressão sociocultural

Figura 2: Distribuição por sexo do total de tentativas de suicídio por intoxicação medicamentosa no Brasil, entre os anos de 2009 e 2019.



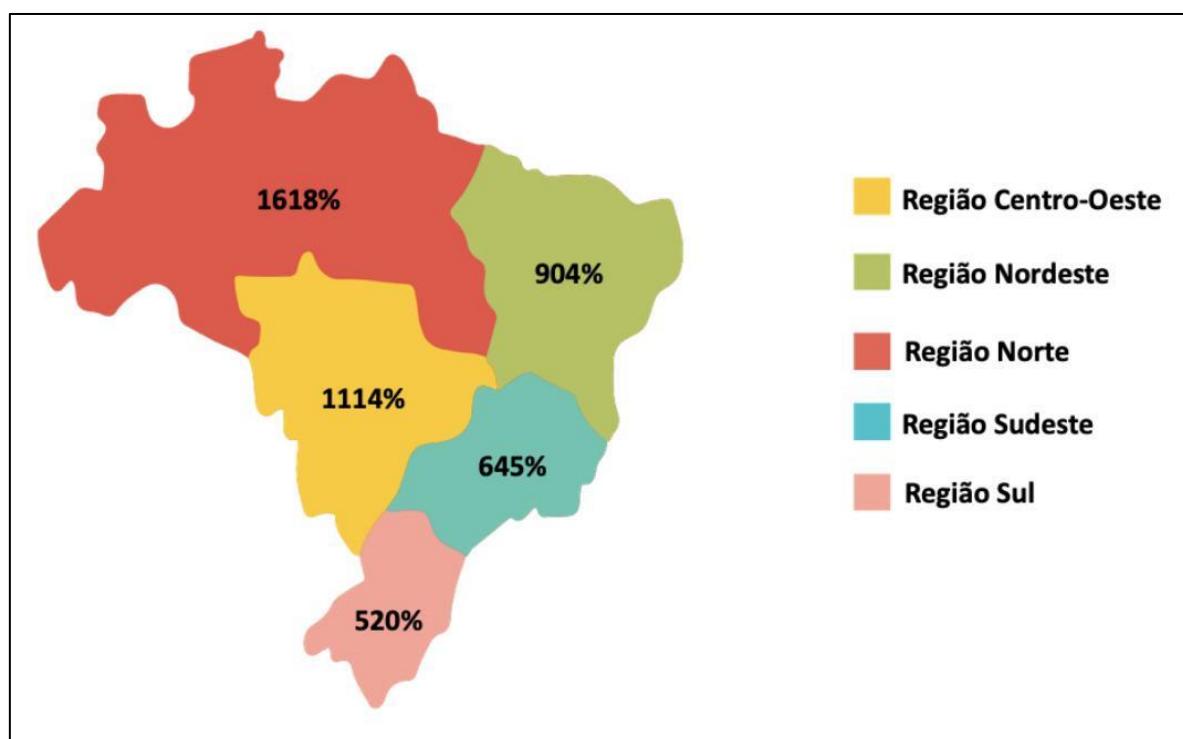
Fonte: DATASUS, 2021.

Portanto, a maior frequência de tentativas de suicídio por intoxicação medicamentosa em mulheres pode ser explicada pelo fato de elas estarem mais expostas aos estresses do cotidiano como divórcio, morte de um filho, ser mãe solteira sem suporte financeiro, deficiências econômicas, migração e fatores biológicos que predispõem à depressão e ao maior uso de psicofármacos. Nesse contexto, os homens tendem a tentar suicídio por meios mais violentos, como enforcamento e autoimolação, mas quando decidem pela autointoxicação, eles tendem a usar pesticidas ao invés de

medicamentos. Porém, apesar de as mulheres representarem um maior número de tentativas de suicídio por ingestão medicamentosa, os homens são maioria no suicídio consumado (OLIVA et al., 2013; GHARBAOUI et al., 2019; BERNARDES; TURINI; MATSUO, 2010).

Em relação às tentativas de suicídio devido à intoxicação medicamentosa por região do Brasil, de acordo com o DATASUS, em 2009, a região Sudeste liderou o número de casos (52,02%), seguida pela região Sul (25,35%), Nordeste (13,64%), Centro-Oeste (7,23%) e Norte (1,76%). Em 2019, os casos na região Norte passaram de 102 a 1.752 (aumento de 1618%), os da região Centro-Oeste foram de 491 a 5.960 (aumento de 1.114%) e os da região Nordeste variaram de 1.004 a 10.081 (aumento de 904%).

Figura 3: Aumento percentual, por região, das tentativas de suicídio por intoxicação medicamentosa no Brasil comparando os anos de 2009 e 2019.



Fonte: DATASUS, 2021.

Tabela 2: Distribuição por raça do total de tentativas de suicídio por intoxicação medicamentosa no Brasil, entre os anos de 2009 e 2019.

	Branca	Preta	Indígena	Parda	Amarela
Total	152.157	14.653	505	90.156	1.963

Fonte: DATASUS, 2021.

A Tabela 2 demonstra que a raça que mais tentou suicídio por ingestão medicamentosa entre os anos de 2009 e 2019 foi a raça branca ($n = 152.157$; 58,65%), seguida pelas raças parda ($n = 90.156$; 34,75%) e negra ($n = 14.653$; 5,65%), enquanto a raça indígena apresentou apenas 505 tentativas de suicídio por ingestão de fármacos nesse período (0,19%). Os maiores aumentos nas tentativas de suicídio comparando-se o ano de 2009 com 2019, foram observados na raça parda, com um aumento de 1262% (em 2009 com 1.722 e 2019 com 23.461), na indígena, com 916% (em 2009 com 12 e 2019 com 122), e na amarela, com 825% (em 2009 com 48 e 2019 com 444).

3.2. TOXICIDADE

Os efeitos tóxicos que culminam em óbito ou sequelas por tentativa de suicídio variam de acordo com o medicamento utilizado, bem como da quantidade utilizada. Em muitos estudos, o analgésico e antipirético paracetamol (N-acetil-p-aminofenol) foi o fármaco predominante nas causas de intoxicação medicamentosa. Na Inglaterra, o paracetamol tem sido utilizado em overdoses, principalmente por jovens de 10 a 19 anos, refletindo a grande disponibilidade e facilidade de aquisição dessa droga em farmácias e lojas não farmacêuticas (CASEY et al., 2020; KARACA, ERTAŞKIN, 2020; THUSIUS et al., 2019). Embora o uso frequente do paracetamol em intoxicações, a letalidade de outros medicamentos analgésicos, como a dihidrocodeína e o tramadol, apresentou maiores índices, o que não exclui os quadros de insuficiências renal e hepática decorridas da sobre dosagem de paracetamol no organismo (HAWTON et al., 2019; CASEY et al., 2020).

A drogas psiquiátricas estão relacionadas com a maior recorrência das tentativas de suicídio por intoxicação medicamentosa, fato que evidencia uma relação direta com o panorama dos sintomas encontrados nos pacientes psiquiátricos. Posto isso, um estudo brasileiro realizado por Takahama et al. (2014) demonstrou que os medicamentos com atuação no sistema nervoso central foram responsáveis por 59,9%

das ocorrências do Centro de Informações Toxicológicas de Londrina (PR), destacando-se os antiepilepticos (21,2%) e os antidepressivos (20,7%). De forma análoga, Carvalho et al. (2017), em sua pesquisa realizada em um hospital de Fortaleza (CE), encontrou que os psicofármacos mais utilizados foram os antidepressivos (48,3%) e os ansiolíticos/hipnóticos (29,0%), destacando que a recorrência de determinada classe medicamentosa nas tentativas de suicídio pode estar associada à realidade socioeconômica de cada população. A classe dos benzodiazepínicos e dos antipsicóticos também apresentam alta predominância em outros estudos (GONDIM et al., 2017; KIM et al., 2021).

Outros fármacos relatados nas tentativas de suicídio por sobredosagem de psicofármacos são: clonazepam (benzodiazepínico), vortioxetina (antidepressivo), bupropiona (antidepressivo), quetiapina (antipsicótico) gabapentina e pregabalina (gabapentinoides), entre outros (MAZZA et al., 2018; GULEC et al., 2016; CONNER et al., 2019; PELTOKORPI et al., 2021).

3.3. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E COM O ÁLCOOL

O uso combinado de outras substâncias é um fator muito associado à tentativa de suicídio por medicamentos e ao aumento do número de overdoses fatais. O uso de diferentes medicamentos da mesma classe, a interação de medicamentos de classes distintas e o consumo de álcool podem aumentar os riscos de auto envenenamento.

A quantidade de fármacos ingeridos, seja do mesmo fármaco ou de fármacos diferentes, também pode influenciar no prognóstico do paciente, que vai desde a recuperação até o óbito, podendo variar desde a ingestão de apenas um comprimido até uma quantidade inesperada. Um relato de caso de Frank et al. (2019) apresenta um paciente que havia ingerido cerca de 60 comprimidos de apixaban, 16g de paracetamol, aproximadamente 10 comprimidos de oxazepam e outros medicamentos (não relatados), um caso grave, que, porém, não resultou em óbito, sendo a recuperação do paciente um desfecho bastante comum nas intoxicações medicamentosas.

Além disso, muitas pesquisas relatam maior risco quando são utilizadas diferentes classes de fármacos. Segundo Conner et al. (2019), a maior ocorrência de intoxicações medicamentosa intencionais (51%) é relacionada ao uso de apenas uma classe de medicamentos, embora duas ou mais classes também sejam normalmente

ingeridas, conforme Gondim et al. (2017). Ademais, a pesquisa de Gulec et al. (2016) revela que os efeitos podem ainda se sobrepor, tornando difícil o diagnóstico de qual medicamento causou determinado sintoma. O estudo de Peridy et al. (2019) mostra que a ingestão de quetiapina foi associada a pelo menos dois coagentes, como benzodiazepínicos, antipsicóticos e antidepressivos, fazendo um alerta importante para a coprescrição de medicamentos, prática muito comum em transtornos psiquiátricos e no monitoramento de comportamentos suicidas.

O consumo de álcool como agente agravante na tentativa de suicídio por ingestão medicamentosa é uma estratégia comum. O estudo inglês sobre o uso indiscriminado de paracetamol de Casey et al. (2020) revelou que até 53,7% dos indivíduos acompanhados usaram álcool momentos antes ou como parte do auto envenenamento, sendo este uso mais frequente no sexo masculino (62,2%). O álcool pode aumentar o risco de danos ao fígado após overdose de paracetamol em indivíduos que ingerem tal substância cronicamente (CASEY et al., 2020). Deve-se destacar que o risco de ideação suicida é duas a três vezes maior em pessoas sob efeito do etanol em comparação com a população em geral (FRANCK, MONTEIRO e LIMBERGER, 2021; GRAHAM et al., 2004; PRESCOTT, 2000).

3.4. DESFECHOS

Apesar do risco hepatotóxico, neurotóxico e cardiotóxico de alguns medicamentos, em geral, os desfechos de auto envenenamento intencional por fármacos não são fatais. A depender do fármaco utilizado, os sintomas e, consequentemente a conduta clínica, podem variar (FROBERG et al., 2019; KARACA, ERTAŞKIN, 2020; PERIDY et al., 2019).

A overdose por analgésicos, como o paracetamol, possui menor gravidade, com poucas internações em unidades de terapia intensiva. No entanto, o auto envenenamento por tal composto pode causar insuficiência respiratória e atingir níveis de hepatotoxicidade, a ponto de gerar insuficiência hepática e necessitar de transplante de fígado. Por sua vez, medicamentos anti-inflamatórios, como a colchicina, usada no tratamento para gota, possuem uma toxicidade mais letal, apresentando sintomas e complicações como dores abdominais e torácicas, vômitos, letargia, fraqueza, agitação, encefalopatia hepática, perda da consciência, pneumonia, insuficiência respiratória,

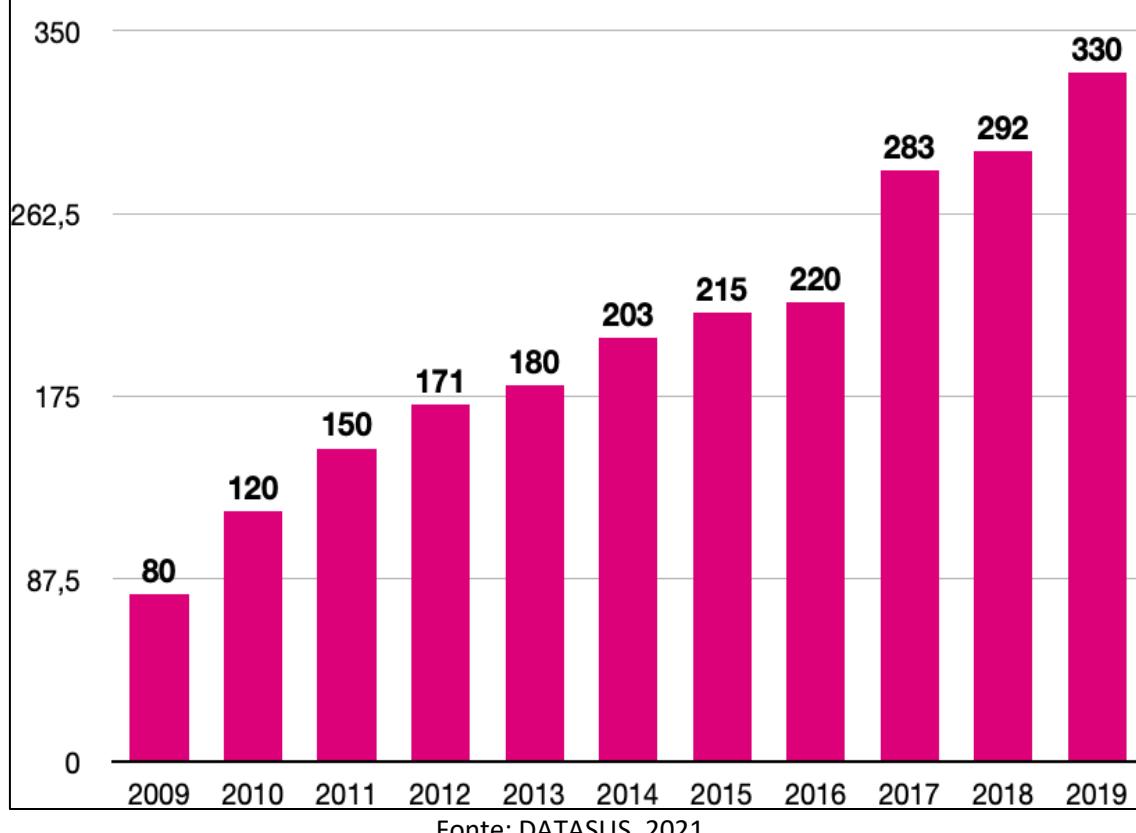
distensão abdominal e ascite (KARACA, ERTAŞKIN, 2020; CASEY et al., 2020; EGHBALI et al., 2019). A intoxicação por fármacos psicoativos, como a quetiapina, costuma afetar o sistema neurológico e cardiovascular, incluindo sonolência, coma, taquicardia, hipotensão e síndrome do QT longo, podendo existir risco de choque cardiovascular e parada cardíaca (FROBERG et al., 2019; KARACA, ERTAŞKIN, 2020; PERIDY et al., 2019).

A conduta médica, em muitos casos, não contempla tratamento específico ou antídoto; logo, o cuidado é baseado no tratamento sintomático e no monitoramento dos pacientes. Os procedimentos mais comuns no envenenamento por fármacos são a administração de antídotos (se existir) a fim de reverter a ação da(s) substâncias(s), a utilização de carvão ativado entre 2 a 6 horas após a ingestão, que reduz a área sob a curva e a meia-vida em doses terapêuticas, e, por fim, a realização de lavagem gástrica logo nas primeiras horas da overdose do medicamento (CASEY et al., 2020; KARACA, ERTAŞKIN, 2020; FRANK et al., 2019; GULEC et al., 2016).

Na Figura 4, pode-se observar que as taxas de mortalidade, no Brasil, não foram tão elevadas no período de 2009 a 2019. Carvalho et al. (2017), que analisou a morbidade das intoxicações agudas por psicofármacos em Fortaleza, Ceará, verificou que a alta hospitalar foi o desfecho mais frequente.

Ainda conforme demonstrado na Figura 4, o aumento de 312,5% de tais óbitos por intoxicação medicamentosa no Brasil entre 2009 e 2019 pode ser considerado significativo e preocupante, visto que se trata de um problema de saúde pública, sendo considerado, de acordo com Bernardes, Turini e Matsuo (2010), como um evento importante na morbidade, uma vez que gera gastos significativos para o sistema de saúde. Ademais, apesar de oficialmente baixo, a taxa de suicídio no Brasil provavelmente será maior do que muitas vezes relatado com base em veredictos de suicídio sozinho, devido a mortes classificadas como não tendo intenção suicida erroneamente ou sem critérios (MCDONALD et al., 2021).

Figura 4: Óbitos por intoxicação medicamentosa no Brasil entre os anos de 2009 e 2019.



Fonte: DATASUS, 2021.

Portanto, medidas podem ser tomadas para evitar um aumento significativo nas tentativas de suicídio por ingestão de fármacos e seus desfechos negativos. A limitação ao acesso a meios letais por parte do indivíduo é indicada como um eficiente meio de combate ao suicídio. Logo, restringir a disponibilidade de certos medicamentos é uma alternativa na tentativa de reduzir os óbitos por auto envenenamento intencional, apesar de não ser suficiente para impedir que os fármacos se destaquem como um dos principais grupos de agentes tóxicos implicados nas tentativas de suicídio (GONDIM et al., 2017).

4. CONCLUSÃO

O suicídio é um grave problema de saúde pública mundial, com 800 mil casos relatados por ano, não englobando o número de tentativas, que poderia gerar um número até 10 vezes maior. A tentativa de suicídio por envenenamento próprio é uma técnica comumente utilizada, sendo responsável por cerca de 30% das mortes; e os

medicamentos estão dentro das substâncias utilizadas, devido a sua alta disponibilidade e acessibilidade.

Os fármacos predominantemente usados nas tentativas de suicídio são analgésicos e drogas psiquiátricas, como antidepressivos e ansiolíticos. O uso de diferentes medicamentos da mesma classe, a interação de medicamentos de classes distintas e o consumo de álcool podem elevar a chance de óbito. Porém, em geral, os casos de intoxicação medicamentosa, intencional ou acidental, são não fatais.

REFERÊNCIAS

- BERNARDES, Sara Santos; TURINI, Conceição Aparecida; MATSUO, Tiemi. Perfil das tentativas de suicídio por sobredose intencional de medicamentos atendidas por um Centro de Controle de Intoxicações do Paraná, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, p. 1366-1372, 2010.
- CARVALHO, Iglo Leonardo do Nascimento et al. Suicidally motivated intoxication by psychoactive drugs: characterization among the elderly. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia [online]**. 2017
- CASEY, Deborah et al. Paracetamol self-poisoning: epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. **Journal of Affective Disorders**, 2020.
- CHOI, In Young et al. Lethality-associated factors in deliberate self-poisoning. **Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 32, n. 1, p. 17, 2021.
- CONNER, Kenneth R. et al. Poisoning severity associated with a range of medications in suicide attempts by ingestion. **Suicide and Life-Threatening Behavior**, v. 49, n. 3, p. 635-642, 2019.
- EGHBALI, Fatemeh et al. Colchicine Overdose in a Suicidal Attempt. **International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine**, v. 9, n. 4, p. 265-270, 2019.
- FRANCK, Bénédicte et al. Self-poisoning with 60 tablets of Apixaban, a pharmacokinetics case report. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 85, n. 1, p. 270-272, 2019.
- FRANCK, Maria Cristina; MONTEIRO, Maristela Goldnadel; LIMBERGER, Renata Pereira. Toxicology of suicide cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, 2017 to 2019/Perfil toxicológico dos suicídios no Rio Grande do Sul, Brasil, 2017 a 2019/Perfil toxicológico de los casos de suicidio en Rio Grande do Sul (Brasil), 2017-2019. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 45, p. NA-NA, 2021.

- FROBERG, Blake A. et al. Temporal and geospatial trends of adolescent intentional overdoses with suspected suicidal intent reported to a state poison control center. **Clinical Toxicology**, v. 57, n. 9, p. 798-805, 2019.
- GHARBAOUI, Meriem et al. Pattern of suicide by self-poisoning in Northern Tunisia: An eleven-year study (2005–2015). **Journal of forensic and legal medicine**, v. 61, p. 1-4, 2019.
- GONDIM, Ana Paula Soares et al. Tentativas de suicídio por exposição a agentes tóxicos registradas em um Centro de Informação e Assistência Toxicológica em Fortaleza, Ceará, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, p. 109-119, 2017.
- GULEC, Handan et al. Seizure due to multiple drugs intoxication: a case report. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 66, p. 651-653, 2016.
- HAWTON, Keith et al. Relative toxicity of analgesics commonly used for intentional self-poisoning: a study of case fatality based on fatal and non-fatal overdoses. **Journal of Affective Disorders**, v. 246, p. 814-819, 2019.
- KARACA, Onur; ERTAŞKIN, Ayşegül. Epidemiology of self-poisoning with drug in the Central Anatolian Region in Turkey. **Cureus**, v. 12, n. 2, 2020.
- KIM, Sol I. et al. Cost-effectiveness of a multi-disciplinary emergency consultation system for suicide attempts by drug overdose in young people and adult populations. **Frontiers in Public Health**, v. 9, 2021.
- LEE, Jinhee et al. Characteristics of adolescents who visit the emergency department following suicide attempts: comparison study between adolescents and adults. **BMC Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 1-9, 2019.
- MARTINOTTI, Giovanni et al. Suicidal behavior and club drugs in young adults. **Brain Sciences**, v. 11, n. 4, p. 490, 2021.
- MAZZA, Mario Gennaro et al. Vortioxetine overdose in a suicidal attempt: A case report. **Medicine**, v. 97, n. 25, 2018.
- MCDONALD, Keltie et al. Trends in method-specific suicide in Brazil from 2000 to 2017. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, p. 1-12, 2021.
- OLIVA, Dinorah de la Caridad et al. Intoxicaciones agudas en el Centro de Emergencias del Hospital General Docente Enrique Cabrera, 2009-2010: serie clínica retrospectiva. **Medwave**, v. 13, n. 04, 2013.
- PELKOKORPI, Juuso et al. Profile of substance misuse among adolescent and young adult gabapentinoid users: a register-based follow-up study of former adolescent psychiatric inpatients. **Substance Use & Misuse**, v. 56, n. 5, p. 598-605, 2021.

PERIDY, Elise et al. Quetiapine poisoning and factors influencing severity. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 39, n. 4, p. 312-317, 2019.

PFEIFER, Philippe et al. A comprehensive analysis of attempted and fatal suicide cases involving frequently used psychotropic medications. **General Hospital Psychiatry**, v. 63, p. 16-20, 2020.

TAKAHAMA, Carina Harumi; TURINI, Conceicao Aparecida; GIROTTI, Edmarlon. Profile of exposure to medication among women of reproductive age attended in a Toxicological Information Center. **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 19, n. 4, p. 1191, 2014.

THUSIUS, Nuria J.; ROMANOWICZ, Magdalena; BOSTWICK, J. Michael. Intentional or Inadvertent Acetaminophen Overdose—How Lethal Is It Really? **Psychosomatics**, v. 60, n. 6, p. 574-581, 2019.



CAPÍTULO III

EVOLUÇÃO CLÍNICA DAS INTOXICAÇÕES EXÓGENAS POR MEDICAMENTOS EM ADULTOS NO CEARÁ ENTRE 2009 E 2019

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-3

Jonas de Oliveira Menescal¹

Suzane Silva de Souza¹

João Teles Lima¹

Antonio Auberson Martins Maciel¹

Alisson Levi Gonzaga Pontes¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A facilidade de acesso a medicamentos no mercado brasileiro aliada ao mau uso de diferentes tipos de fármacos, de forma intencional ou não intencional, contribui significativamente para a ocorrência de intoxicação exógena medicamentosa, principalmente entre adultos. O objetivo deste estudo foi analisar a evolução clínica das intoxicações por medicamentos em adultos no estado do Ceará no período de 2009 a 2019. Trata-se de uma pesquisa quantitativa descritiva, realizada a partir da coleta de dados disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN), via DATASUS, do Ministério da Saúde do Brasil, tendo sido coletados dados de 5440 casos de intoxicação exógena medicamentosa no estado do Ceará. A pesquisa aponta o maior número de casos entre os adultos jovens na faixa etária de 20-39 anos, com maior mortalidade na faixa etária de 40-59 anos. Apesar do predomínio do sexo feminino em relação ao masculino no número de intoxicações, observou-se uma maior taxa proporcional de óbitos entre os homens. Em ambos os sexos, a maioria dos casos evoluiu para cura sem sequela. Foi evidente um maior número de notificações em municípios mais desenvolvidos e de maior concentração urbana. Além disso, entre as circunstâncias relacionadas às intoxicações, predominou a tentativa de suicídio, o que aponta para a necessidade de uma melhor política de uso racional de medicamentos no estado.

Palavras-chave: Evolução clínica. Intoxicação exógena. Medicamentos. Adultos. Ceará.



1. INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico do século XX resultou no rápido desenvolvimento da indústria farmacêutica, o que possibilitou a evolução da terapêutica das doenças, a melhora da condição de saúde e o aumento da expectativa de vida de muitos pacientes. Em contrapartida, as mudanças oriundas desse avanço também afetaram o padrão do uso desses fármacos, sendo muito mais próximo da população, devido a facilidade de acesso a muitas classes de remédios e a fragilidade das medidas de segurança regulamentadas para a venda e prescrição desses medicamentos, o que acarreta no aumento do número de eventos adversos ao uso dessas substâncias (TAKAHAMA; TURINI; GIROTTI, 2014).

Dentre os efeitos negativos relacionados ao uso dos medicamentos, tem-se as reações adversas, que são possíveis efeitos esperados, não intencionais, resultantes do uso de doses terapêuticas usuais; e as intoxicações medicamentosas, que são decorrentes de ação dos fármacos sobre o organismo em doses superiores às doses terapêuticas usuais, podendo ocorrer em situação não intencional - como automedicação, ingestão accidental ou involuntária, terapêutica inapropriada e erros de dosagem -, ou intencionais, como em situações de abuso, notadamente o suicídio (SANTOS; BOING, 2018).

Nessa perspectiva, é evidente a relevância dos casos de intoxicação medicamentosa como causa de agravo da saúde. No ano de 2002, cerca de 3% a 9% das internações hospitalares no mundo foram associadas à intoxicação medicamentosa e 50% dessas internações poderiam ser evitadas com o uso de fármacos de modo racional (SANTOS; BOING, 2018). Além disso, no Brasil, os fármacos ocupam o primeiro lugar no conjunto de agentes causadores das intoxicações, sendo, também, a segunda maior causa de mortalidade relacionada a intoxicações humanas (MATHIAS; GUIDONI; GIROTTI, 2019). Cerca de 4,6 óbitos/10 mil registros, com 44% das mortes pertencentes a faixa etária de 20 a 39 anos foram verificados entre 1996 e 2005 (SANTOS; BOING, 2018).

Ademais, cerca de 50% das prescrições são feitas de forma inadequada ou são dispensáveis. Tal realidade compõe o elevado substrato de custos, onde os hospitais

gastam uma elevada parcela orçamentária, cerca de 15 a 20%, para lidar com complicações causadas pelo uso inadequado dos medicamentos (AQUINO, 2008).

Desse modo, a caracterização da evolução clínica dos casos de intoxicação medicamentosa, tanto dos indivíduos expostos, quanto das circunstâncias, contribui para a construção de preditores e de fatores de risco que facilitem a intervenção dos profissionais de saúde no contexto de ações preventivas relacionadas à intoxicação por fármacos e auxilia na prática terapêutica baseada em evidências, tendo em vista a análise do perfil de desfecho clínico dos pacientes.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi analisar o desfecho clínico das intoxicações medicamentosas em adultos no estado do Ceará, entre 2009 e 2019, em relação às diversas variáveis envolvidas, como a caracterização dos pacientes e as circunstâncias do evento.

2. METODOLOGIA

O estudo foi feito a partir de uma pesquisa acerca do perfil dos casos de intoxicação exógena por medicamentos notificados no estado do Ceará no período entre 2009 e 2019 no Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN) via banco de dados referente ao Sistema Único de Saúde (SUS), o DATASUS.

A pesquisa realizada foi de caráter quantitativo, descritivo e exploratório e teve as seguintes variáveis selecionadas: faixa etária (20-59 anos), sexo, agente tóxico (medicamentos), circunstância da intoxicação, evolução do quadro clínico e município de notificação. A partir da coleta de dados, o próprio site DATASUS disponibilizou tabelas com as variáveis selecionadas e, posteriormente, foi feita a análise dos dados e o cálculo das frequências. Estes dados serão apresentados de forma descritiva nos resultados e discutidos com a literatura científica vigente.

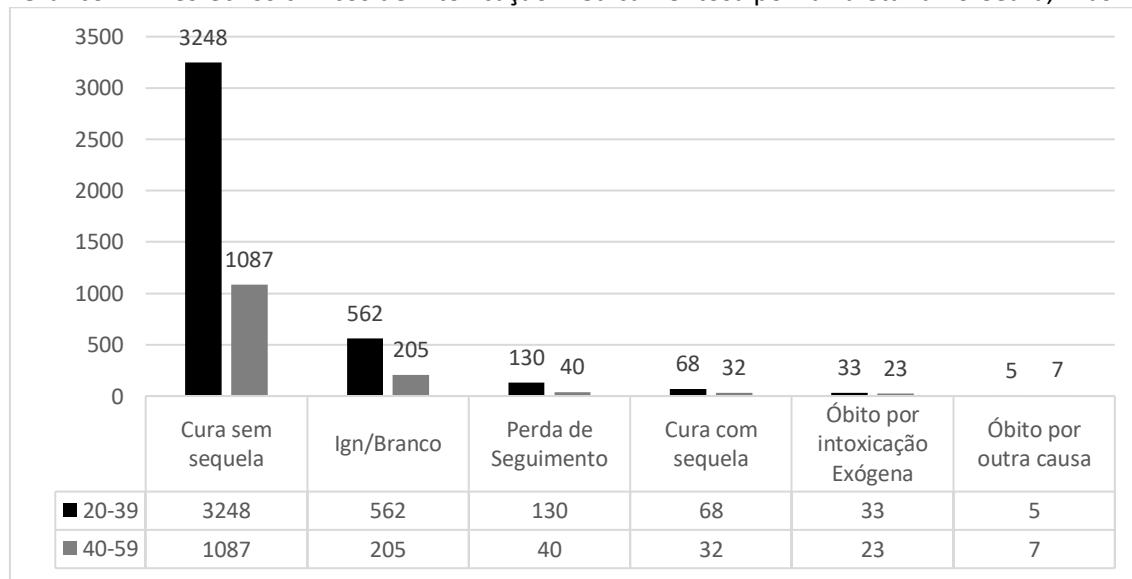
Tendo em vista que os dados são de acesso público e não identificam informações coletivas ou individuais, o presente artigo não necessitou ser avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local, embora o trabalho tenha considerado os princípios éticos que constam na Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/2012.

3. RESULTADOS

Foram registradas 5440 notificações de intoxicação exógena por medicamentos no Ceará no período entre 2009 e 2019. No tocante à faixa etária (Gráfico 1), observou-se que, a maioria dos casos de intoxicação ocorreu entre 20 e 39 anos ($n = 4046$; 74,4%). Além disso, essa faixa apresenta melhores desfechos clínicos, como a cura sem sequela ($n = 3248$; 80,3%), quando comparada aos casos entre 40 e 59 anos ($n = 1087$; 78%).

No que se refere ao número de casos de cura com sequela, a faixa etária de 20 a 39 anos ($n = 68$) apresenta mais que o dobro de notificações em relação à faixa etária de 40 a 59 anos ($n=32$). Entretanto, proporcionalmente, a faixa etária mais velha possui mais que o dobro de incidência de tal desfecho clínico (1,65%, comparado a 0,81% nos adultos jovens). Além disso, em relação aos óbitos por intoxicação exógena, tem-se uma taxa, proporcional por casos, duas vezes maior (1,6%) nos adultos mais velhos (40-59 anos) quando comparada aos adultos mais jovens (0,8%). Dados notificados erroneamente foram ignorados (562 para a faixa etária mais jovem e 205 para a faixa etária de 40 a 59 anos).

Gráfico 1 – Desfechos clínicos de intoxicação medicamentosa por faixa etária no Ceará, Brasil.



Fonte: Autoria própria.

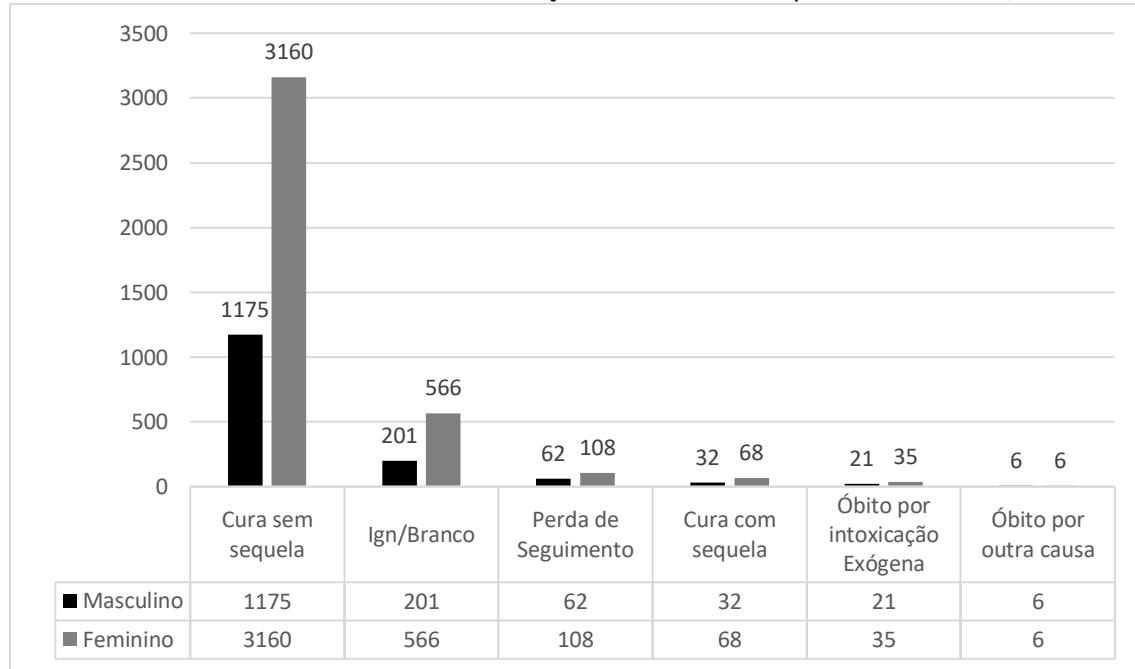
Quanto a variável sexo na evolução dos casos de intoxicação exógena por medicamento em adultos no Ceará (Gráfico 2), foi observado que no sexo feminino a maioria dos casos evoluiu para cura sem sequela ($n = 3.160$; 80%). Além disso, pacientes

do sexo feminino que evoluíram para cura com sequela representam ($n = 68$; 1,7%) quase o dobro do número de casos em relação aos que evoluíram para óbito por intoxicação exógena ($n = 35$ casos; 0,9%).

No sexo masculino, o número de intoxicações por medicamento foi bem menor, e representa menos da metade de todos os casos. Neste sexo, a maioria dos pacientes também evoluiu para cura sem sequela, ($n = 1.175$; 78,5%), seguido dos casos que evoluíram para cura com sequela ($n = 32$; 2%) e dos casos que evoluíram para óbito ($n = 21$; 1,4%). É valido ressaltar que, proporcionalmente, o sexo masculino possui uma taxa de óbitos quase 60% maior que o sexo feminino (21 óbitos a cada 1497 casos de intoxicação no sexo masculino em comparação a 35 óbitos a cada 3943 casos de intoxicação no sexo feminino).

Ao todo, 937 casos, 17% do total, foram ignorados ou sofreram perda de segmento. No sexo feminino essa perda de dados é bem maior, ($n= 674$; 12%) em relação ao sexo masculino ($n = 263$; 5%). De fato, há uma predominância do sexo feminino em todas as evoluções.

Gráfico 2 – Desfechos clínicos de intoxicação medicamentosa por sexo no Ceará, Brasil.



Fonte: Autoria própria.

No que se refere à distribuição entre os municípios cearenses do número de casos de intoxicação exógena (Gráfico 3), ficou evidente que a incidência de notificações

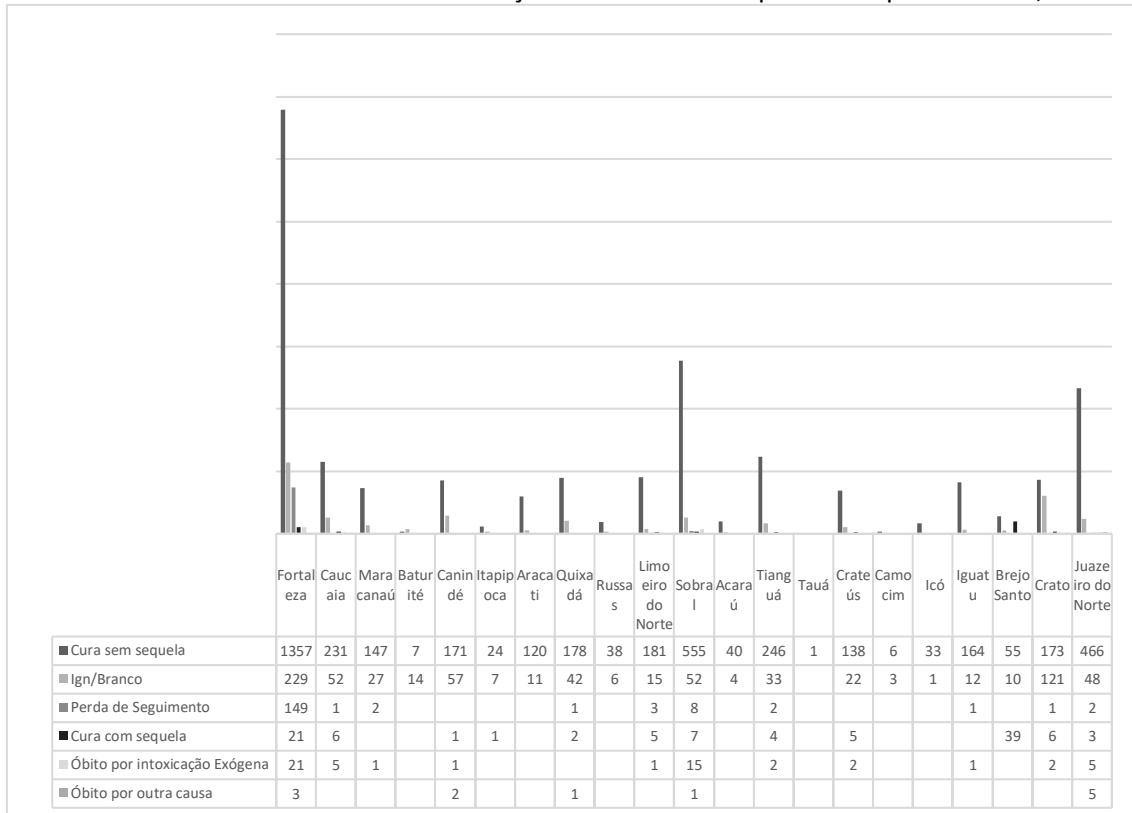
foi mais elevada em municípios de maior concentração urbana como Fortaleza (n = 1.780; 32,7%), Sobral (n = 638; 11,7%), Juazeiro do Norte (n = 529; 9,7%), Crato (n = 303; 5,6%) e Caucaia (n = 295; 5,43%).

Com o total de 5435 casos notificados, excluindo-se casos não residentes no Brasil e duplicidades, a evolução de cura sem sequela teve uma proporção padrão entre os municípios (n = 4331; 80%), déficits no acompanhamento também foram incidentes como evolução ignorada ou incompleta (n = 766; 14%) e perda de seguimento (n = 170; 3,1%).

O montante de evoluções resultantes em cura com sequela (n = 100; 18,4%) teve notoriedade no município de Brejo Santo que teve 39 casos do total, seguido pela capital de Fortaleza com 21 casos. Entre os casos com a evolução resultante em óbito por intoxicação exógena (n = 56; 1%), destacou-se Fortaleza e Sobral com 21 e 15 casos, respectivamente.

Em relação às circunstâncias da intoxicação exógena medicamentosa (Gráfico 4), tem-se o predomínio da tentativa de suicídio (n = 4.131; 75,9%), seguido dos casos de automedicação (n = 388; 7,1%) e do uso terapêutico (n = 208; 3,8%). No que se refere à evolução clínica, houve a prevalência da cura sem sequela em todas as circunstâncias (n = 4335; 79,7%). É válido salientar que a maioria dos casos de cura sem sequela esteve associada às tentativas de suicídio (n = 3321; 76,6%), à automedicação (n = 326; 7,5%) e ao uso terapêutico (n = 182; 4,2%). Além disso, excetuando os casos ignorados e com perda de segmento, a totalidade das intoxicações exógenas nas tentativas de aborto evoluíram clinicamente para a cura sem sequelas.

Gráfico 3 – Desfechos clínicos de intoxicação medicamentosa por município no Ceará, Brasil.

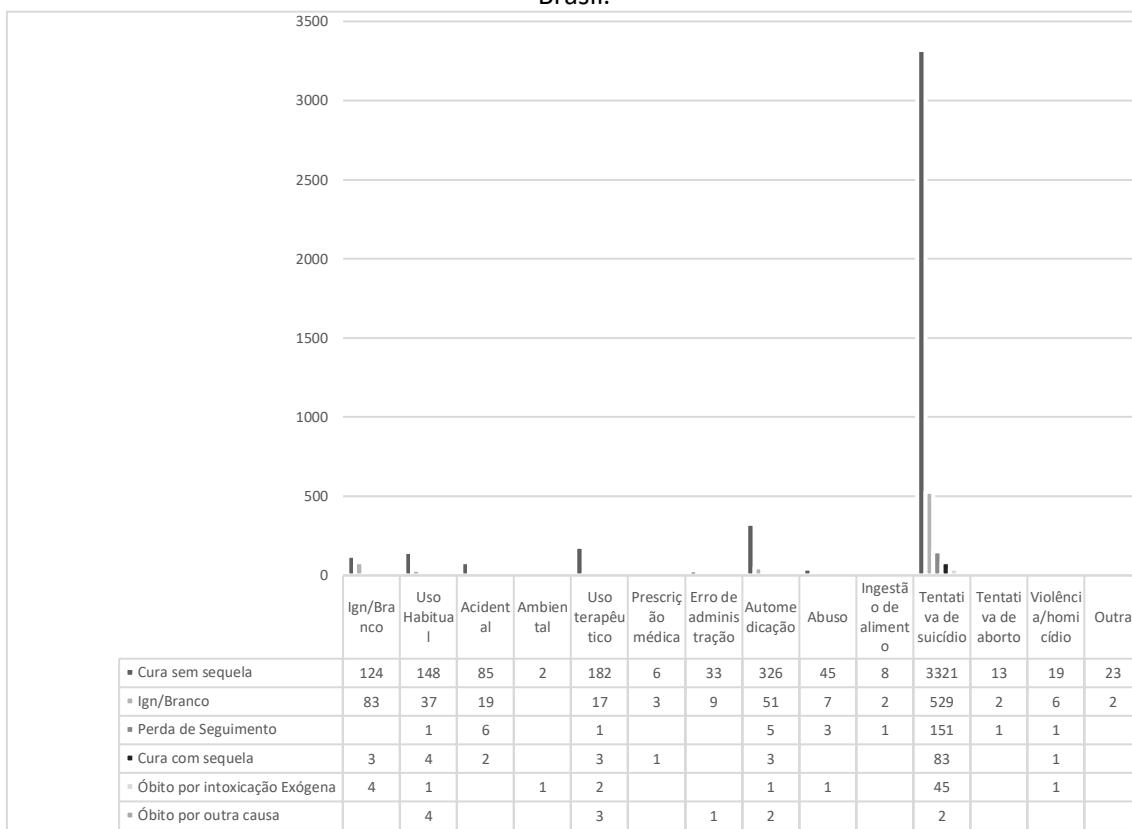


Fonte: Autoria própria.

No que diz respeito à cura com sequela, apesar do predomínio dos casos de tentativa de suicídio ($n = 83$; 83%), houve uma taxa proporcional maior nos casos de intoxicação medicamentosa sob prescrição médica, apesar de rara ($n = 1$; 10%), seguida dos casos de uso habitual medicamentoso ($n = 4$; 2,05%).

Sobre as circunstâncias que levaram ao óbito por intoxicação exógena, os casos de uso habitual, circunstância ambiental, automedicação, abuso e violência/homicídio tiveram índices iguais ($n = 1$; 1,8%). Entretanto, o predomínio se deu nos casos de tentativa de suicídio ($n = 45$; 80,3%) seguido dos casos de uso terapêutico ($n = 2$; 3,6%). Não foram constatados nenhum óbito por intoxicação exógena medicamentosa nos casos de prescrição médica, acidental, erro de administração, ingestão de alimentos e tentativa de aborto.

Gráfico 4 – Desfechos clínicos de intoxicação medicamentosa por circunstância no Ceará, Brasil.



Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

A construção de preditores e de fatores de risco que auxiliam os profissionais de saúde a tomar medidas preventivas em combate ao elevado número de casos de intoxicação medicamentosa é um dos principais desafios para superar essa realidade, tendo em vista que a prevalência das circunstâncias do evento adverso são intencionais, demonstrando o caráter evitável desses casos no País (SANTOS; BOING, 2018). Apesar da caracterização do perfil do paciente intoxicado por fármacos ser fundamental para essa construção, a análise da evolução e do desfecho clínico é de suma importância para entender as particularidades dos casos mais graves de intoxicação que geram piores desfechos, notadamente, os casos de óbitos.

No que tange à faixa etária, o grupo que apresentou maior número de casos de intoxicação medicamentosa foi a dos adultos jovens (20 a 39 anos), outros estudos apontam que tal incidência se dá devido às dificuldades do mercado de trabalho, problemas pessoais e familiares que esse grupo enfrenta e que favorecem a tomada de

decisões prejudiciais ao enfrentar a realidade (MARGONATO; THOMSON.; PAOLIELLO, 2009). Além disso, outros estudos demonstraram que dos casos notificados na faixa etária dos 20 aos 29 anos, a maioria foi intencional (90,5%), das quais 90% foram por tentativa de suicídio, o que dialoga com os nossos resultados (TAKAHAMA; TURINI; GIROTTI, 2014).

Vale acrescentar que os adultos jovens apresentaram o desfecho clínico melhor em relação aos adultos velhos (40 a 59 anos), o que também pode ser observado em outro trabalho, no qual a cura sem sequela representou 97,3% dos casos (TAKAHAMA; TURINI; GIROTTI, 2014).

De fato, a proporção de cura com sequelas e de óbitos entre os dois grupos foi duas vezes maior na faixa etária de 40 a 59 anos. Tal panorama também pode ser observado em outro estudo no qual foram registrados apenas 2 (0,3%) óbitos na faixa dos 20 aos 29 anos. (TAKAHAMA; TURINI; GIROTTI, 2014). Em contrapartida, foi demonstrado que o aumento no crescimento da taxa de mortalidade por intoxicação, a partir de 2009, foi mais acentuado nos adolescentes e adultos jovens o que aponta um possível processo de transição dos desfechos mais graves para faixas etárias mais novas (OLIVEIRA, 2017).

No que se refere à variável sexo, observou-se a prevalência do sexo feminino em relação ao total de intoxicações (72%), seguindo o padrão de outras regiões, como no Paraná, notadamente em Londrina (TAKAHAMA; TURINI; GIROTTI, 2014 e MATHIAS; GUIDONI; GIROTTI, 2019) e em Maringá (MARGONATO; THOMSON.; PAOLIELLO, 2009), e no Mato Grosso (VIEIRA; SANTANA; SUCHARA, 2015).

Entretanto, apesar da maior incidência feminina, o estado do Ceará apresentou uma taxa de mortalidade proporcional muito maior entre os homens (aproximadamente 60% maior), conforme estudos anteriores em outras regiões do País (OLIVEIRA, 2017; SANTOS; BOING, 2018). Tal realidade pode estar relacionada às questões culturais e comportamentais que levam o homem a ter um menor autocuidado e uma menor procura aos serviços de saúde, bem como à maior taxa de sucesso nas tentativas de suicídio masculino (SANTOS; BOING, 2018). Em relação aos demais desfechos clínicos, houve uma prevalência da cura sem sequela em ambos os sexos, sendo os casos de cura com sequela bem maiores que os de óbitos.

No que diz respeito às taxas de intoxicação medicamentosa em diferentes municípios do estado do Ceará, observou-se, como esperado, uma maior incidência nas cidades de maior concentração urbana, como Fortaleza, Sobral, Juazeiro do Norte, Crato e Caucaia. Tal fato pode ser explicado pela maior facilidade de acesso aos fármacos pela população nessas grandes cidades, principalmente no setor privado, em contraste com a maior dependência do sistema público de saúde para o acesso aos medicamentos nos municípios menos desenvolvidos (SANTOS; BOING, 2018). Além disso, foi relatado em estudo anterior uma associação positiva entre o poder aquisitivo e o consumo de medicamentos (SANTOS; BOING, 2018), o que confirma a maior facilidade ao acesso desses produtos.

Acerca das evoluções clínicas encontradas nos diferentes municípios, observou-se uma constante nos casos de cura sem sequela, enquanto os desfechos mais problemáticos, como a presença de sequelas e os óbitos seguiram o mesmo padrão de maior incidência nas cidades mais desenvolvidas, notadamente na capital.

Em se tratando de circunstâncias de intoxicação, a prática de suicídio está no topo dos princípios. Corrobora-se a isso, o fato de a terapêutica psiquiátrica estar envolvida com mais da metade dos casos (GANDOLFI; ANDRADE, 2006).

A intoxicação pela tentativa de suicídio tem os maiores números devido ao fácil acesso aos medicamentos, muitas vezes já receitados pelos médicos, utilizados em tratamentos/transtornos psiquiátricos. A maioria dos óbitos ocorreu por autointoxicação intencional, o que é condizente com a maior proporção do suicídio como circunstância do óbito (SANTOS; BOING, 2018).

No que se refere ao suicídio, comparando homens e mulheres, nota-se que homens tem uma taxa de sucesso na tentativa maior que as mulheres. O suicídio não é tão comum entre as mulheres devido à baixa prevalência de alcoolismo, à religiosidade, às atitudes flexíveis em relação às aptidões sociais e ao desempenho de papéis durante a vida. O fato de as mulheres estarem mais incluídas em aspectos sociais e perceberem crises antidepressivas antes dos homens faz com que a taxa de sucesso no suicídio da mulher seja menor (VIEIRA; SANTANA; SUCHARA, 2015).

Ao se avaliar o desfecho clínico dos pacientes no presente estudo, tem-se a predominância da cura sem sequela em todas as circunstâncias analisadas dos casos de intoxicação medicamentosa no Ceará, com notabilidade às tentativas de suicídio. Tal

fato pode ser reflexo da maior prevalência das tentativas suicidas no sexo feminino, que em geral levam a melhores prognósticos. No que diz respeito ao desfecho de cura com sequela e aos casos de óbito, o suicídio também foi a circunstância mais prevalente no presente estudo, padrão também observado em outros trabalhos (SANTOS; BOING, 2018 e MATHIAS; GUIDONI; GIROTTTO, 2019).

Um fator relevante para as intoxicações é a automedicação. Condições como idade avançada, baixa escolaridade, pessoas de baixa renda foram associadas à maior suscetibilidade a intoxicações por erro. Embora a evolução mais comum nesses tipos de casos é a cura sem sequelas, tal fato é importante e preditor de que há uma maior necessidade de estudos sobre esses fatores, uma vez que é uma condição de saúde que pode ser mitigada com ações públicas (MARGONATO; THOMSON.; PAOLIELLO, 2009).

Além disso, existem circunstâncias, apesar de menos citadas, como no presente estudo, que possuem marcante importância para a construção dos casos de intoxicação, como os erros de prescrição. Muitas vezes por uma consulta realizada de maneira rápida e não cuidadosa pelo médico, são geradas imprecisões na prescrição, levando a intoxicação do paciente (AQUINO, 2008).

Efetivamente, o erro de prescrição pode levar ao erro de administração do medicamento. Corroborando o erro de prescrição, aumenta-se os casos quando não há mecanismos efetivos de explicação da posologia adequada ao paciente, o que reflete na alarmante estatística nacional de hospitalizações, onde um terço das internações ocorridas no País tem como origem o uso incorreto de medicamentos (AQUINO, 2008).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na população cearense, entre o período de 2009 e 2019, a faixa etária que apresentou o maior número de casos de intoxicação medicamentosa foi de adultos jovens (20 a 39 anos), principalmente, devido aos desafios impostos a essa fase produtiva da vida. Em contrapartida, os adultos mais velhos (40 a 59 anos) estiveram associados a piores desfechos clínicos, demonstrando uma taxa de mortalidade mais elevada, o que pode ser justificado pelo próprio processo de envelhecimento.

Além disso, observou-se o predomínio do sexo feminino em relação ao total de intoxicações (72%), apesar do sexo masculino estar associado à uma maior taxa de mortalidade (aproximadamente 60% maior) bem como aos piores desfechos com

sequelas. Tal realidade foi associada a menor tendência masculina do autocuidado e da busca pelo serviço público de saúde, bem como à maior taxa de sucesso dos homens nas tentativas de suicídio.

Ademais, os piores desfechos clínicos foram registrados nos municípios cearenses com maior desenvolvimento e maior concentração urbana, como Fortaleza, Sobral, Juazeiro do Norte, Crato e Caucaia, tendo em vista a maior facilidade de acesso populacional aos medicamentos, principalmente via setor privado, ou seja, uma maior independência em relação ao sistema público de saúde para o acesso a remédios, quando comparado aos municípios menos urbanizados.

Observou-se um predomínio dos casos de cura sem sequela em todas as condições, com notabilidade para as situações de tentativa de suicídio. O suicídio foi a principal circunstância associada às intoxicações, sendo prevalente em todas as categorias de desfecho clínico na população cearense, acompanhando a estatística nacional. Em todas as circunstâncias, o nível de informação se apresenta como uma determinante preventiva dos casos de intoxicação, tanto em relação à comunicação entre o profissional de saúde e o paciente, quanto em relação ao nível de escolaridade da vítima de intoxicação e demonstra o caráter evitável dos eventos que desencadeiam as intoxicações medicamentosas.

Assim, educação, informação de qualidade e um melhor manejo no uso de medicamentos configuram-se como mecanismos úteis na atenuação dos casos de intoxicação medicamentosa. Logo, é necessária uma aplicação mais eficiente das estratégias propostas pelo Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos para que a população adulta faça uso racional dos fármacos de forma segura e eficaz. Assim, campanhas de conscientização sobre o uso racional de medicamentos, bem como o maior controle na venda de medicamentos em geral, com ou sem prescrição, e o incentivo a terapêuticas não medicamentosas, são propostas que podem amenizar os casos de intoxicação medicamentosa em adultos no estado do Ceará.

O presente estudo apresentou limitações, como a utilização de dados retrospectivos e secundários, restritos ao SINAN, cujas informações em alguns casos são ignoradas, subnotificadas, ou tiveram perda de segmento, o que resulta em dados incompletos. Além disso, a plataforma não dispõe de informações acerca do tipo de

medicamento e da dose utilizados, o que inviabiliza a integralidade da pesquisa. De certo modo, são necessários estudos futuros com maiores detalhes de informações, como o tipo de medicamento e dosagem utilizados, além de uma abordagem primária com os pacientes ou familiares, para que se mensure a complexidade e a gravidade dos casos.

REFERÊNCIAS

- AQUINO, Daniela Silva de. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade?. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 733-736, 2008.
- BOCHNER, Rosany; FREIRE, Marina Moreira. Análise dos óbitos decorrentes de intoxicação ocorridos no Brasil de 2010 a 2015 com base no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 761-772, 2020.
- GANDOLFI, Eliane; ANDRADE, Maria da Graça Garcia. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 6, p. 1056-1064, 2006.
- MATHIAS, Thays Lopes; GUIDONI, Camilo Molino; GIROTTI, Edmarlon. Tendências de eventos toxicológicos relacionados a medicamentos atendidos por um Centro de Informações Toxicológicas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190018, 2019.
- MARGONATO, F.; THOMSON, Z.; PAOLIELLO, M. Intoxicações medicamentosas agudas intencionais e não intencionais notificadas em município do Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 4, p. 849-56, 2009.
- MOREIRA, Daiane Luz et al. Perfil de pacientes atendidos por tentativa de suicídio em um centro de assistência toxicológica. **Ciencia y Enfermeria**, v. 21, n. 2, p. 63-75, 2015.
- OLIVEIRA, Janessa de Fátima Morgado de et al. Tendência da mortalidade por intoxicação medicamentosa entre gêneros e faixas etárias no Estado de São Paulo, Brasil, 1996-2012. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 3381-3391, 2017.
- PERON TOLEDO TREVISAN, Elissa; FÉLIX DE OLIVEIRA, Magda Lúcia. Medicamentos psicoactivos: estudio de mujeres con intento de suicidio en un municipio del sur de Brasil. **Index de Enfermería**, v. 21, n. 1-2, p. 33-37, 2012.
- SANTOS, Guidyan Anne Silva; BOING, Alexandra Crispim. Mortalidade e internações hospitalares por intoxicações e reações adversas a medicamentos no Brasil: análise de 2000 a 2014. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, 2018.

TAKAHAMA, Carina Harumi; TURINI, Conceição Aparecida; GIROTTTO, Edmarlon. Perfil das exposições a medicamentos por mulheres em idade reprodutiva atendidas por um Centro de Informações Toxicológicas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 1191-1199, 2014.

VIEIRA, Letícia Pereira; SANTANA, Vivian Tallita Pinheiro de; SUCHARA, Eliane Aparecida. Caracterização de tentativas de suicídios por substâncias exógenas. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 23, p. 118-123, 2015.

CAPÍTULO IV

SANGRAMENTO GASTROINTESTINAL POR ÚLCERA PÉPTICA EM USUÁRIOS DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-4

Daniel Monte de Andrade Gervásio ¹

Emanuel Victor da Silva Lima ¹

Italo Leite Bringel ¹

Francisco Guilherme Sinfrônio da Silva ¹

Thiciano Sacramento Aragão ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre as classes medicamentosas mais utilizadas no mundo, sendo administrados para o tratamento da inflamação, dor e edema, osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios musculoesqueléticos. Essa classe de medicamentos está relacionada hemorragias gastrointestinais (HG) decorrentes de úlcera péptica. O presente estudo buscou, por meio de uma pesquisa bibliográfica, elucidar a relação entre o uso de AINEs e a ocorrência de HG em usuários desta classe de fármacos. Indivíduos que fazem uso de AINEs de forma aguda, em geral por indicações diferentes de tratamento de doenças musculoesqueléticas, são mais propensos a desenvolverem erosões na mucosa gastrointestinal. Pacientes que utilizam cronicamente esses fármacos em conjunto a outras drogas detêm um maior risco de evoluírem para um sangramento causado por ulcerações no trato gastrointestinal (TGI). Ademais a soma desses fatores a outras comorbidades aumenta consideravelmente a probabilidade de progressão para sangramento no TGI. A combinação do uso de AINEs com a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* favorece sobremaneira o desenvolvimento de HG, sendo indicada a erradicação desse agente infeccioso antes do início da utilização de AINEs preventivamente. Também o risco de sangramento gastrointestinal tem sido relatado como maior quando fármacos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são usados concomitantemente com AINEs. Ressalta-se a necessidade de atenção sobre o uso indiscriminado de AINEs, especialmente nas condições que propiciam aumento de risco para o desenvolvimento de sangramento no trato gastrointestinal, condição que pode causar importantes repercussões clínicas nos pacientes.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteroides. Hemorragia gastrointestinal. Úlcera péptica.



1. INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são amplamente usados para tratar doenças musculoesqueléticas relacionadas à dor, como osteoartrite, artrite reumatoide e dor lombar crônica. Os AINEs convencionais estão relacionados com a inibição das cicloxigenases COX-1 e COX-2, apresentando um maior risco de toxicidade gastrointestinal se comparados aos inibidores específicos da COX-2 (BAKRIANSYAH *et al.*, 2017).

A hemorragia do trato gastrointestinal superior (HG) é definida como sangramento no tubo digestório que ocorre proximal ao ligamento de Treitz, a divisão anatômica entre o duodeno e o jejuno, sendo uma das emergências mais comuns do trato gastrointestinal (TGI). O sangramento de úlcera péptica e as varizes hemorrágicas são as causas mais frequentemente observadas de HG (COSTABLE; GREENWALD, 2021; LAFFERTY; MORRIS, 2015). Os sangramentos gastrointestinais inferiores relacionados ao uso de ácido acetilsalicílico (AAS), podem ser atribuídos à atividade antiplaquetária desse medicamento, que induz lesões pré-existentes, como divertículos, e causa lesão direta da mucosa gastrointestinal. Estima-se que apenas 30% dos sangramentos gastrointestinais são baixos, dessa forma, este trabalho focaliza no sangramento gastrointestinal alto (CHEN *et al.*, 2017; LANAS, 2016).

A úlcera péptica é responsável pela maior parte do sangramento não varicoso (37%), ocorrendo com mais frequência entre homens idosos, entre aqueles que usam aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e em áreas com alta prevalência de *Helicobacter pylori*. Nos Estados Unidos em 2004, houve cerca de 700.000 consultas ambulatoriais com úlcera péptica como o diagnóstico inicial, com um custo total de aproximadamente U\$ 1,4 bilhão. (TIELLEMAN; BUJANDA; CRYER, 2015). Além disso, 10% a 20% de pessoas norte-americanas acima de 65 anos são tratadas com AINEs e muitos outros são automedicados. Um nível semelhante de uso foi relatado na população chinesa. (CHI; ZHU; ZHANG, 2018). Os casos relacionados à hemorragia gastrointestinal superior aguda chegam a ser responsáveis por, aproximadamente, 9000 mortes hospitalares por ano no Reino Unido (LAFFERTY; MORRIS, 2015).

Os AINEs causam reações adversas devido a sua toxicidade sobre vários sistemas. Entre os efeitos mais importantes estão os danos gastrointestinais, que podem

apresentar-se como desconforto abdominal ou até erosão da mucosa, podendo levar ao sangramento e perfuração (SUGISAKI *et al.*, 2018). O sangramento gastrointestinal superior é uma condição ameaçadora à vida que pode levar a uma hospitalização urgente e necessidades de cuidados intensivos para o paciente (MINAKARI *et al.*, 2017). A incidência de hemorragia gastrintestinal (HG) superior varia de 48 a 160 casos por 100.000 indivíduos. Os fatores de risco mais comuns para este tipo de hemorragia incluem HG superior anterior, uso de anticoagulante, altas doses de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e a idade avançada (SUGISAKI *et al.*, 2018).

O risco do desenvolvimento de úlcera péptica associado ao uso de AINEs já é reconhecido. No entanto, estudos sobre hemorragia associada a essa erosão no TGI são menos comuns. Assim, justifica-se a análise detalhada mediante a revisão de artigos científicos que associam o sangramento da úlcera péptica com o desenvolvimento da hemorragia gastrintestinal (SILVA *et al.*, 2019).

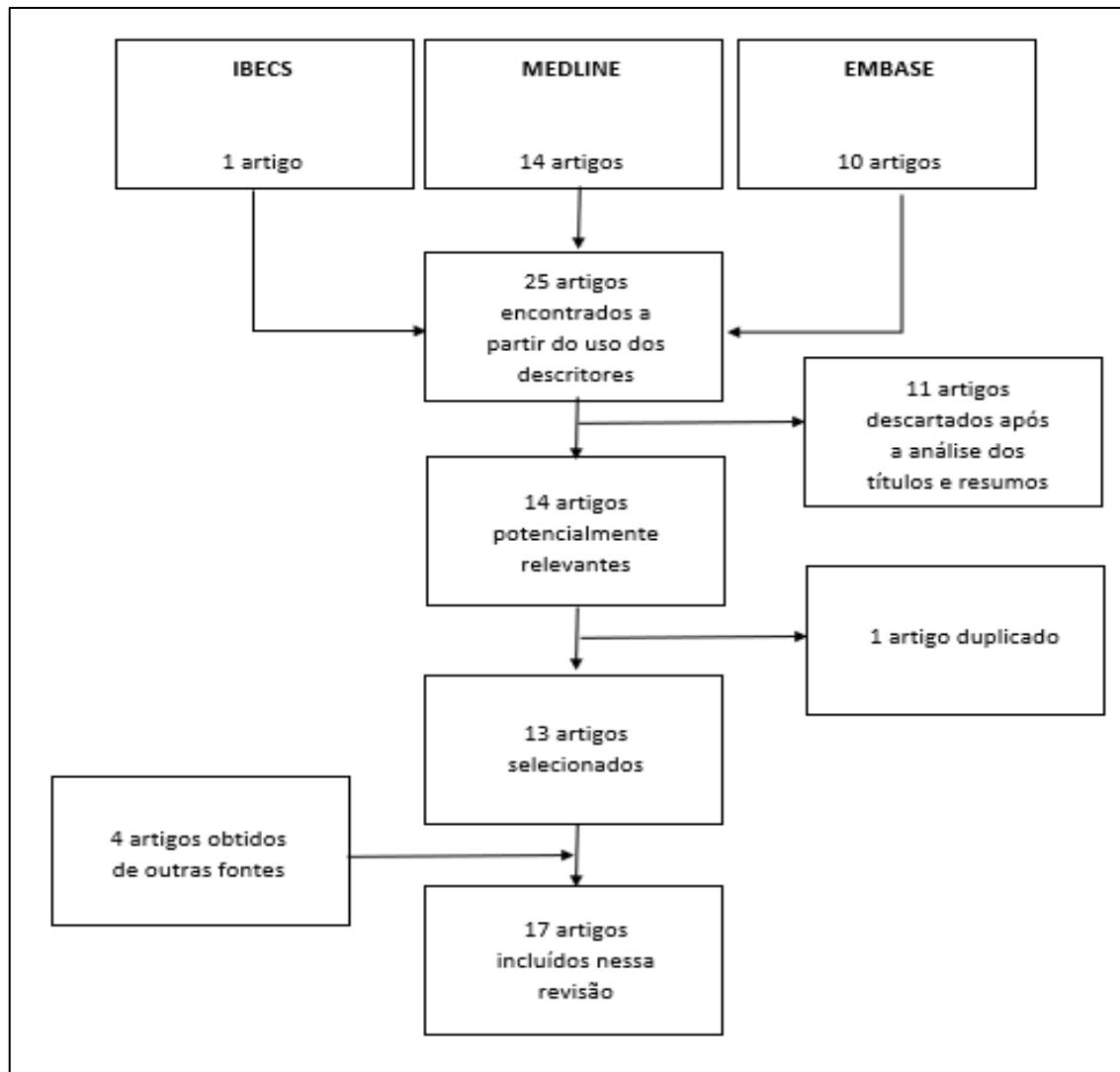
Desta forma, o objetivo desta pesquisa bibliográfica foi buscar elucidar a relação entre o uso de AINEs e a ocorrência de HG em usuários desta classe de fármacos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica apresentada sob a forma de revisão narrativa de literatura, baseada na seleção de artigos científicos publicados nas bases de dados de acesso on-line MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), IBECS (*Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud*) e EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*). A pesquisa foi conduzida a partir da utilização descritores “Anti-inflamatórios não Esteroides”, “Úlcera Péptica” e “Hemorragia Gastrointestinal” combinados entre si. As ferramentas de filtragem foram ajustadas com o intuito de selecionar artigos concentrados no recorte temporal de 2016 a 2021, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. As produções científicas foram selecionadas de acordo com o processo descrito na Figura 1.

Após a seleção dos artigos que cumprissem com os critérios ora mencionados, os 17 artigos da amostra final foram catalogados e fichados em um modelo de formulário de elaboração própria, contendo os seguintes temas: título, autores, introdução, resultados, discussão e conclusão.

Figura 1- Diagrama de fluxo de processos de seleção de artigos incluídos no estudo.



Fonte: autoria própria.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. USO AGUDO E USO CRÔNICO DE AINES

Estudos mostraram que a maior parte dos pacientes hospitalizados por hemorragia digestiva alta (HDA) relacionada a altas doses de AINEs não faziam uso desses medicamentos devido a doenças musculoesqueléticas crônicas, mas para outras indicações. A maior taxa de sangramento digestivo se deu devido a um uso agudo dessa classe de fármacos (LANAS, 2016). Além disso, um estudo retrospectivo revelou que pacientes tratados com AINEs, como ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, dentre outros, entre 0,5 e 3 meses e 3 e 6 meses tinham uma tendência maior a desenvolver

sangramento digestivo em comparação a pacientes em uso desses fármacos pelo período de 6 a 12 meses e acima de 12 meses (CHI; ZHU; ZHANG, 2018).

Aproximadamente 20% dos pacientes que utilizam AINEs de forma terapêutica não conseguem tolerar o tratamento devido à dor abdominal, azia e diarreia (BATLOUNI, 2010). Os AINEs convencionais podem causar algum tipo de reação adversa gastrointestinal, que pode variar desde dispepsia até sangramentos de estômago e duodeno, podendo ainda causar dano tecidual no TGI, ocasionando úlceras, em situações de utilização por longo tempo. Com o uso crônico ou indiscriminado dessa classe de medicamentos, pode ocorrer o desenvolvimento de complicações graves, causando aproximadamente de 1% a 4% de danos no tratamento (RANKEL; SATO; SANTIAGO, 2017).

Em um ensaio clínico controlado com 801.926 indivíduos da população geral da Coreia do Sul com 20 anos ou mais, o aumento da prevalência de HDA observou-se a idade como fator de risco, com pico entre os indivíduos na faixa dos 70 anos. No entanto, a prevalência de riscos de HDA em indivíduos mais jovens também foi substancial. Na população geral, mais de 14% dos indivíduos com idade entre 50-54 anos apresentavam dois ou mais fatores de risco para HDA. Os achados têm implicações clínicas importantes: primeiro, os idosos apresentam alto risco para HDA, não apenas devido à idade, mas também devido à presença de comorbidades e ao uso concomitante de drogas. Além disso, os autores observaram que o aumento da idade está associado não apenas à ocorrência de HDA, mas também à recorrência e mortalidade. A maioria dos indivíduos que consomem AINEs são aqueles que os requerem de uso crônico, possivelmente por toda a vida. As comorbidades relacionadas à HDA são, em geral, doenças crônicas intratáveis. Esses indivíduos com alto risco de desenvolver HDA por uso de AINEs devem controlar quaisquer fatores de risco modificáveis como tabagismo, consumo excessivo de álcool e infecção por *H. pylori* (KIM et al., 2016).

3.2. INFLUÊNCIA DA BACTÉRIA HELICOBACTER PYLORI NA ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE AINES E O SANGRAMENTO GASTROINTESTINAL

Os AINEs são conhecidos como o segundo principal fator predisponente para hemorragia de úlcera, atrás apenas da infecção por *Helicobacter pylori* (MINAKARI et al., 2017). Um estudo retrospectivo sugeriu que a infecção por *H. pylori* é um fator de risco

para pacientes idosos com sangramento gastrointestinal relacionado a AINEs. De acordo com pesquisas, o uso de AINEs e a infecção por *H. pylori* são fatores de risco importantes para sangramento GI com efeito sinérgico representando risco oito vezes maior de sangramento da úlcera (ROMSTAD *et al.*, 2020). Alguns autores sugerem que a erradicação do *H. pylori* isoladamente diminuiu a incidência de sangramento GI em longo prazo com o uso de AINEs, mesmo frente a história de sangramento da úlcera. A erradicação do *H. pylori* em pacientes idosos antes de iniciar a terapia com AINEs pode ser uma medida importante na prevenção de sangramento gastrointestinal (CHI; ZHU; ZHANG, 2018; LAINE, 2016).

3.3. USO DE AINES EM ASSOCIAÇÃO COM OUTROS MEDICAMENTOS

Segundo um estudo caso-controle realizado no período de 1998 a 2012, demonstrou-se que os AINEs convencionais aumentam o risco de complicações gastrointestinais, sendo que várias estratégias podem ser implementadas para reduzir esses riscos. Dentre essas estratégias, mostrou-se útil substituir AINEs convencionais por inibidores seletivos da COX-2 ou realizar uma coadministração de inibidores da bomba de prótons (IBP) com AINEs convencionais. Evidenciou-se que, em comparação ao uso de AINEs isolado, o uso destes associados com IBP e, também, o uso de inibidores seletivos da COX-2 diminuíram o risco de úlceras e sangramentos gastrointestinais em 21% e 34%, respectivamente (BAKHRIANSYAH *et al.*, 2017; RODRIGUEZ, 1997). Um ensaio duplo-cego de 12 meses mostrou significativamente menos ressangramento da úlcera com o uso de inibidor de COX-2 associado a um inibidor da bomba de prótons do que com o uso de um AINE seletivo COX-2 sozinho (LAINE, 2016).

Em um estudo de controle e manejo de pacientes com hemorragia gastrointestinal, o risco de sangramento gastrointestinal superior aumentou quando inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) foram usados concomitantemente com AINEs ou antiplaquetários (WILKINS; WHEELER; CARPENTER, 2020). Um recente estudo relatou que o clopidogrel está associado a um aumento do risco de sangramento de úlcera recorrente em pacientes com histórias anteriores de úlcera péptica, demonstrando que o uso de agentes antiplaquetários complica o gerenciamento de pacientes com HDA (KIM *et al.*, 2016). A polifarmácia com drogas antitrombóticas ou AINEs aumentam o risco de úlceras pépticas, sangramento

gastrointestinal superior e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (SUGISAKI *et al.*, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) tem aumentado significativamente em todo o mundo. A utilização indevida desses medicamentos causa graves consequências à saúde, levando a manifestações danosas aos indivíduos desde leves dores abdominais provocadas por irritações gástricas até a formação de úlceras, com possibilidade de gerar sangramentos de tais lesões do TGI, podendo levar a graves complicações clínicas e demandar intervenções medicamentosas e cirúrgicas.

Usuários de AINEs possuem maior taxa de prevalência de HDA, principalmente da forma aguda. Porém, constatou-se que o uso crônico, sobretudo em pacientes com patologias que apresentam inflamações constantes, também aumenta consideravelmente o risco de HDA. O fator idade é relevante para o desencadeamento de úlceras e, consequentemente, sangramentos. Além disso, é importante ressaltar que há outros fatores para o estudo em pacientes com idade mais avançada, como comorbidades e uso conjunto com outras drogas fora do grupo deste estudo.

Ressalta-se a necessidade de atenção sobre o uso indiscriminado de AINEs, especialmente nas condições que propiciam aumento de risco para o desenvolvimento de sangramento no trato gastrointestinal, condição que pode causar importantes repercussões clínicas nos pacientes.

REFERÊNCIAS

- BAKHRIANSYAH, Mohammad, *et al.* Gastrointestinal Toxicity among Patients Taking Selective COX-2 Inhibitors or Conventional NSAIDs, Alone or Combined with Proton Pump Inhibitors: A Case-Control Study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, vol. 26, nº 10, outubro de 2017, p. 1141–48.
- CHEN, Wen Chi, *et al.* The Risk of Lower Gastrointestinal Bleeding in Low-Dose Aspirin Users. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, vol. 45, nº 12, junho de 2017, p. 1542–50.
- CHI, Tian-Yu; ZHU, Hong-Ming; ZHANG, Mei. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. **Medicine**, v. 97, n. 18, 2018.

- COSTABLE, N. J.; GREENWALD, D. A. Upper Gastrointestinal Bleeding. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 37, n. 1, p. 155–172, fev. 2021.
- KIM, Jung-Wook *et al.* When Should Antiplatelet Agents Be Resumed After Successful Endoscopic Hemostasis in Patients with Peptic Ulcer Bleeding? **Digestive Diseases and Sciences**, v. 61, n. 6, p. 1611-1621, 2016.
- KIM, S. H. *et al.* Prevalence of upper gastrointestinal bleeding risk factors among the general population and osteoarthritis patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 48, p. 10643–10652, 28 dez. 2016.
- LAFFERTY, Heather D.; MORRIS, John. Acute upper gastrointestinal haemorrhage. **Medicine**, v. 43, n. 3, p. 161-166, 2015.
- LAINÉ, Loren. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 24, p. 2367-2376, 2016.
- LANAS, Ángel. Avances en hemorragia gastrointestinal. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 39, p. 53-61, 2016.
- MINAKARI, Mohammad, *et al.* Etiology and Outcome in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding: Study on 4747 Patients in the Central Region of Iran. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, vol. 32, nº 4, abril de 2017, p. 789–96
- RANKEL, Sibely Aparecida Oliveira; MARCELO DEL OLMO, S. A. T. O.; SANTIAGO, Ronise Martins. Uso irracional dos anti-inflamatórios não esteroidais no município de Tijucas do Sul. **Visão Acadêmica**, v. 17, n. 4, 2017.
- RODRIGUEZ, Luis Alberto Garcia. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, ulcers and risk: a collaborative meta-analysis. In: Seminars in arthritis and rheumatism. **WB Saunders**, 1997. p. 16-20.
- ROMSTAD, K. K. *et al.* Gastrointestinal bleeding due to peptic ulcers and erosions – a prospective observational study (BLUE study). **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 55, n. 10, p. 1139–1145, 2 out. 2020.
- SILVA, Mairon Mota *et al.* O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 2, 2019.
- SUGISAKI, Nobuyuki *et al.* A case-control study of the risk of upper gastrointestinal mucosal injuries in patients prescribed concurrent NSAIDs and antithrombotic drugs based on data from the Japanese national claims database of 13 million accumulated patients. **Journal of Gastroenterology**, v. 53, n. 12, p. 1253-1260, 2018.

TIELLEMAN, Thomas; BUJANDA, Daniel; CRYER, Byron. Epidemiology and risk factors for upper gastrointestinal bleeding. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics**, v. 25, n. 3, p. 415-428, 2015.

WILKINS, Thad; WHEELER, Brittany; CARPENTER, Mary. Upper gastrointestinal bleeding in adults: evaluation and management. **American Family Physician**, v. 101, n. 5, p. 294-300, 2020.



CAPÍTULO V

TOXICIDADE RENAL ASSOCIADA AO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-5

João Batista Tavares de Lima Junior¹

Leticia Teles Mesquita¹

Paulo Victor Teixeira Firmino¹

Ruan Pablo Cruz Fonteles¹

Thayson Silva Pinheiro¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo analisar a literatura científica acerca dos efeitos do uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) sobre o sistema renal, tendo em vista que o uso desses fármacos é bastante comum por conta de suas diversas indicações clínicas. Entretanto, esta classe de medicamentos pode acarretar graves efeitos adversos, especialmente quando usados de forma crônica e/ou inadequada, com potencial de danos cardiovasculares, gastrointestinais e renais. Para esta pesquisa bibliográfica, foram consultadas as bases de dados SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, através da utilização de descritores pertinentes à temática, sendo selecionados 23 artigos para compor esta revisão após o processo de avaliação dos artigos. A análise dos estudos evidenciou que a toxicidade do uso crônico de AINES tem seus efeitos refletidos em vários órgãos do corpo, incluindo os rins. Os AINES promovem o bloqueio das enzimas ciclooxygenase, inibindo o processo de formação de prostaglandinas, as quais são essenciais para manter a homeostase renal. Diversas alterações renais estão associadas ao uso crônico destes fármacos, tendo sido relatados infiltrado inflamatório intersticial, sinais de lesão tubular e fibrose glomerular. Entretanto, alguns estudos analisados não correlacionaram a nefrotoxicidade ao uso de AINES, suscitando a importâncias da realização de mais estudos acerca desta relação.

Palavras-chave: Nefrotoxicidade. Anti-inflamatórios não esteroides. Doença renal crônica.



1. INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, o homem procura soluções para as suas enfermidades. Por volta do século V a.C., antes mesmo do avanço da ciência, Hipócrates observou, de forma empírica, o potencial da casca do salgueiro e de suas folhas na terapêutica da dor e da febre. Séculos depois, tal eficiência foi confirmada a partir do isolamento dos salicilatos (década de 1830) oriundos desses elementos naturais, o que, em seguida, ocasionou a descoberta da aspirina (salicilato de acetil) por Felix Hoffman no final do século XIX, disseminando, assim, o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) em todo o mundo (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020).

Na atualidade, os AINES são amplamente utilizados como analgésicos e antipiréticos, destacando-se, ainda, o seu papel no tratamento de dores crônicas e de condições inflamatórias, tais como osteoartrite e artrite reumatoide, além de serem utilizados em condições cirúrgicas pós-operatórias e para o alívio de cólicas menstruais. Esses fármacos são a primeira linha de escolha para estas condições devido a sua considerável eficácia, alta relação custo-benefício e relativa segurança (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020; KATZUNG; TREVOR, 2017).

Apesar de seu importante papel no controle de excessivas respostas inflamatórias, o uso crônico de AINES pode ocasionar vários efeitos colaterais afetando diversos sistemas orgânicos. Entre os efeitos graves relacionados ao consumo a longo prazo destes fármacos, destacam-se as ulcerações no trato gastrointestinal, os distúrbios cardiovasculares, hepáticos e nefropatias (JAMES, 1999; ARFE et al., 2016; DREISCHULTE et al., 2015).

Tendo em vista a diversidade de informações a respeito dos impactos proporcionados pelos AINES no sistema renal, esta revisão de literatura se propõe caracterizar o mecanismo de ação geral dos AINES a nível renal e especificar os seus efeitos fisiopatológicos a partir do uso crônico destes fármacos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica cujos resultados são apresentados na forma de revisão de literatura. Para tal, foram conduzidas buscas nas bases de dados SCOPUS, MEDLINE e EMBASE a partir do uso dos seguintes descritores e suas

combinações: “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal”, “Urogenital System”, “Kidney”, “Toxicity”, “Nonsteroid Antiinflammatory”, “Kidney Disease” e “Long Term Care”. Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2010 e 2011 disponíveis na íntegra, tendo sido excluídos aqueles que não apresentassem conteúdo relativo aos efeitos tóxicos do uso de AINES para o sistema renal. Assim, 23 artigos foram selecionados para compor esta revisão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) para o tratamento da dor, da febre e da inflamação tem se consagrado mundialmente pela eficácia terapêutica. Também, a ampla disponibilidade no mercado e baixos custos favoráveis, em relação ao acesso da população aos AINES, são condições notórias em todo o mundo (ABD ELHAFEEZ et al., 2019; MARTTINEN et al., 2021; ABUBAKAR et al., 2021). Porém, existem diversas contraindicações ao seu uso e, apesar dos potenciais efeitos adversos que podem causar e destas contraindicações, o número de prescrições inadequadas e vendas não monitoradas é crescente (HULL et al., 2014).

Os efeitos colaterais decorrentes do uso prolongado de AINES afetam, especialmente, o trato gastrointestinal, o sistema cardiovascular, fígado e rins (JAMES, 1999; ARFE et al., 2016; DREISCHULTE et al., 2015).

3.1. NEFROTOXICIDADE RELACIONADA AO USO DE AINES

Em condições normais, os rins produzem prostaglandina E2 (PGE2) e prostaciclina (PGI2), substâncias vasodilatadoras, em nível basal, a partir da mobilização do ácido araquidônico via catálise realizada pelas enzimas ciclooxigenases (COX) com o intuito de proteger a perfusão renal de maneira adequada. Desta forma, sempre que houver a liberação de substâncias de ação sistêmica que possuam ação vasoconstritora na vasculatura renal, como a angiotensina II, a bradicinina, ou qualquer condição isquêmico-renal, as células renais atuam de maneira homeostática de modo a manter o calibre necessário para correta manutenção do fluxo sanguíneo no rim para realizar as funções de filtração essenciais à manutenção do equilíbrio hidrossalino do organismo (RANG et al., 2020).

A administração dos AINES promove o bloqueio da atividade das enzimas ciclooxygenases, repercutindo na inibição do processo de formação de prostaglandinas, necessárias à manutenção do fluxo sanguíneo e da taxa de filtração glomerular (TGF) normais por meio da ação vasodilatadora sobre as arteríolas aferentes renais. Com isso, o córtex renal passa a receber menor aporte sanguíneo devido ao aumento da resistência vascular provocada pela ausência das prostaglandinas PGE2, PGD2 e de PGI2 (LUCAS et al., 2018 apud BATLOUNI, 2016; apud EJAZ et al., 2004; BORUKOGLU et al., 2016). Esta alteração favorece o risco de nefrotoxicidade por insuficiência renal aguda devido a vasoconstrição e isquemia da medula e do córtex renais, responsáveis pelo abrupto declínio da TFG, podendo resultar em azotemia ou em acúmulo de resíduos de hidrogênio no sangue, prejudiciais ao organismo humano (KLAASSEN et al., 2012).

3.2. ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS RENAS RELACIONADAS AO USO CRÔNICO DE AINES

Algumas situações e doenças requerem o uso crônico e continuado de AINES. Esse panorama fomenta efeitos nefrotóxicos que potencializam as chances de os usuários desenvolver patologias graves. Diante disso, por exemplo, o tratamento para artrite reumatoide apresenta maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal pela constante vasoconstrição, nefrite túbulo-intersticial inicial e necrose tubular (MÖLLER, et al., 2015).

Um estudo feito por Helmy (2015), observou os efeitos do uso crônico de indometacina em ratos, evidenciando a atrofia tubular renal e fibrose intersticial pelo aumento de ureia sérica e creatinina. Além disso, tal estudo defende a ideia de que a nefrotoxicidade observada possa ter ocorrido pelos efeitos oxidativos exacerbados e pela desregulada sinalização do receptor ETA, COX-2 E TGF- β 1.

Clavé e colaboradores (2019), a partir da análise da biópsia renal de 100 pacientes pediátricos (mediana de idade = 11,9 anos) com Injúria Renal Aguda (IRA) comprovada, observaram que 25 indivíduos apresentavam necrose intersticial tubular aguda (ATIN) e, entre estes, quatro estavam fazendo uso de AINES. Os usuários dessa classe de medicamentos apresentaram uma mediana da taxa de filtração glomerular (estimada) de 17,5g/min/1,73 m²; um apresentou leucocitúria, outro, hematúria macroscópica e, além disso, glicosúria foi detectada em um terceiro paciente; a mediana

de proteinúria foi de 0,72 g/l entre as quatro crianças em uso de AINES. Ademais, notou-se que os quatro exames manifestavam infiltrado inflamatório intersticial associado a edema, somando-se a sinais de dano tubular. Um paciente apresentou comprometimento (fibrose glomerular) em 9% dos glomérulos. Os autores não observaram correlação entre diferentes tipos e doses de AINES e as alterações histopatológicas evidenciadas (CLAVÉ et al., 2019).

Em outro estudo realizado por Okamoto e colaboradores (2019), foi observada a combinação de cisplatina, fármaco utilizado para o tratamento de diversos tipos de cânceres, com 17 tipos de AINES, entre eles o celecoxib (altamente seletivo para a enzima COX-2) e o flurbiprofeno (não seletivo COX), tanto *in vitro* como *in vivo* (em ratos). Percebeu-se que o uso de celecoxib aumentou a resistência de células contra processos oxidativos, fortalecendo, assim, a viabilidade delas, diferentemente do flurbiprofeno que potencializou o efeito citotóxico provocado pela cisplatina. Assim, observa-se que, a depender da natureza do medicamento, pode haver uma diminuição ou uma intensificação dos impactos negativos de determinadas terapias na saúde renal; contudo não se pode afirmar que todos os inibidores seletivos da COX-2 possuirão um caráter protetivo e nem que todos os inibidores não seletivos da COX são fatores de riscos que comprometem o bom funcionamento dos rins (OKAMOTO et al, 2020).

Amatruda e colaboradores (2021), com base em uma grande coorte delineada para verificar os fatores capazes de promover declínio funcional em indivíduos idosos (estudo Health ABC), verificaram que, embora houvesse a hipótese de que o uso de AINES poderia gerar comprometimentos na função renal dos pacientes, não foi detectada diferenças significativas na taxa de filtração glomerular entre os usuários e os não usuários desta classe de fármacos. Os pacientes em uso dos AINES apresentavam uma menor probabilidade de desenvolver uma relação albumina-creatinina (ACR) maior que 30mg/g (AMATRUDA et al, 2021).

3.3. INDICAÇÃO DE AINES E O CUIDADO COM DOENÇAS PRÉVIAS

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são indicados para pacientes com dor, inflamação e até mesmo febre, uma vez que, “farmacologicamente, os AINES inibem a produção de ciclooxygenase (COX), levando à inibição da prostaglandina” (CHIASSON et al.; 2019). Infelizmente, como esses são sintomas comuns em inúmeras

patologias humanas, o uso abusivo dessa classe de medicamentos tem gerado ônus à saúde de inúmeras pessoas, devido aos seus efeitos colaterais tóxicos, uma vez que esses fármacos são frequentemente usados de uma forma inadequada, violando as recomendações de segurança atuais (MÖLLER et al.; 2015).

Sob prescrição médica os AINES são indicados para pessoas com doenças prévias, com o objetivo de minimizar dores agudas ou crônicas. Alguns AINES, ganharam atenção recentemente como anti-inflamatórios eficazes para uso em osteoartrite, espondilite anquilosante, doenças musculoesqueléticas, aterosclerose e doenças autoimunes, como a artrite reumatoide. Contudo, alguns destes fármacos, como o piroxicam, tem muitos efeitos adversos, como ulceração gastrintestinal, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e outros, sendo contraindicados diante da presença de diversas condições clínicas (ABDEEN et al.; 2019).

Paradoxalmente, indivíduos com patologias crônicas comumente requerem um uso mais prolongado de AINES com o fito de reduzir as inflamações, embora não haja modificação no curso de algumas doenças (MÖLLER et al., 2015). Esse uso crônico pode potencializar o risco de os usuários desenvolverem sérios efeitos colaterais, a exemplo das doenças renais aqui citadas, as quais, em alguns casos, são irreversíveis.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo do tempo, os avanços científicos no desenvolvimento de novos fármacos que objetivam amenizar sinais e sintomas de várias patologias, têm sido indispensáveis para melhorar a qualidade de vida e, até mesmo, consolidar a cura de muitos indivíduos. Contudo, o uso descontrolado desses medicamentos, como os AINES, tem causado prejuízos à saúde de seus usuários. Diante disso, todas as informações científicas supracitadas são esclarecedoras e podem ser úteis para minimizar os possíveis efeitos patológicos do uso crônico de AINES, principalmente entre os pacientes com doenças prévias, além de servir como recurso orientador para os profissionais de saúde que detêm a responsabilidade de prescrever esses fármacos, evitando assim prescrições indevidas.

Diante do contexto apresentado, ressalta-se a necessidade do controle do uso desses medicamentos, pois, por apresentarem baixo custo e serem eficazes para amenizar sintomas comuns, ao serem utilizados indiscriminadamente através da prática

da automedicação, podem acarretar distúrbios fisiopatológicos, principalmente quando relacionada a fatores de risco, como idade avançada, diabetes e outras doenças prévias.

Tanto os AINES seletivos COX-2 quanto os AINES não seletivos apresentam efeitos adversos quando administrados de forma crônica, incluindo nefrotoxicidade. Dessa forma, mais estudos precisam ser realizados com o intuito de melhorar os conhecimentos acerca dos impactos dos AINES na função renal humana.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Profa. Dra Tatiana Bachur, que foi um canal indispensável para a realização desse trabalho científico, uma vez que manifestou todas as qualidades de uma excelente orientadora, através de sua didática, disponibilidade, compromisso, responsabilidade e criteriosidade técnico-científico. Além disso, estamos mutuamente gratos a toda a equipe pela cumplicidade e determinação na produção desse capítulo.

REFERÊNCIAS

- ABD ELHAFEEZ, Samar et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients: an epidemiological study. *Journal of the Egyptian Public Health Association*, v. 94, n. 1, p. 1-8, jan. 2019. DOI 10.1186/s42506-018-0005-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42506-018-0005-2>. Acesso em: 11 maio 2021.
- ABDEEN, Ahmed et al. Rosuvastatin attenuates piroxicam-mediated gastric ulceration and hepato-renal toxicity in rats. *Biomed Pharmacother*, v. 110, p. 895-905, fev. 2019. DOI 10.1016/j.bioph.2018.11.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572194>. Acesso em: 11 maio 2021.
- ABUBAKAR, Usman et al. Prevalence and predictors of potentially inappropriate medication use among ambulatory older adults in Northern Nigeria. *Drugs & Therapy Perspectives*, v. 37, n. 2, p. 94-99, 2021.
- AMATRUDA, Jonathan et al. Association of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with Kidney Health in Ambulatory Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* v. 69, n. 3, p. 726-734, mar. 2021. DOI 10.1111/jgs.16961. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305369>. Acesso em: 11 maio 2021.
- ARFÈ, Andrea et al. Anti-inflamatórios não esteroides e risco de insuficiência cardíaca em quatro países europeus: estudo aninhado de caso-controle. *bmj*, v. 354, 2016.

- BAO, Hao et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3β prevents NSAID-induced acute kidney injury. *Kidney Int.*, v. 81, n.7, p. 662-673, jan. 2012. DOI 10.1038/ki.2011.443. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258319>. Acesso em: 11 maio 2021.
- BELLEI, Elisa; MONARI, Emanuela; BERGAMINI, Stefania; CUOGHI, Aurora; TOMASI, Aldo; GUERZONI, Simona; CICCARESE, Michela; PINI, Luigi Alberto. Validation of potential candidate biomarkers of drug-induced nephrotoxicity and allodynia in medication-overuse headache. *The Journal Of Headache And Pain*, v. 16, n. 77, jul. 2021. DOI 10.1186/s10194-015-0559-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0559-8>. Acesso em: 11 maio 2021.
- BINDU, Samik; MAZUMDER, Somnath; BANDYOPADHYAY, Uday. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*, p. 114147, 2020.
- CHIASSON, Jordan M. et al. Long-term Assessment of NSAID Prescriptions and Potential Nephrotoxicity Risk in Adult Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, v. 103, n. 12, p. 2675–2681, dec. 2019. DOI <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002689>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6717690>. Acesso em: 11 maio 2021.
- CLAVÉ, Stéphanie et al. “The Invisible Threat of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Kidneys.” *Frontiers in pediatrics*, v. 7, n. 520, dec. 2019. DOI 10.3389/fped.2019.00520. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921731>. Acesso em: 11 maio 2021.
- COOPER, Dustin et al. Exacerbation of celecoxib-induced renal injury by concomitant administration of misoprostol in rats. *PloS one*, v. 9, n. 2, fev. 2014. DOI 10.1371/journal.pone.0089087. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586517/>. Acesso em: 11 maio 2021.
- D., K.C.; B., W.I.J. Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull (Lange). [Porto Alegre-RS]: Grupo A, 2012. 9788580551327. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580551327/>. Acesso em: 03 Jul 2021
- DREISCHULTE, Tobias et al. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin–angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney International*, v. 88, n. 2, p. 396-403, 2015. DOI 10.1038/ki.2015.101. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25874600>. Acesso em: 11 maio 2021.
- FLETCHER, Jeffery et al. Nephrotoxicity with cyclooxygenase 2 inhibitor use in children. *Pediatric Nephrology*, n. 21, p. 1893–1897, dec. 2006. DOI <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0252-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-006-0252-x>. Acesso em: 11 maio 2021.

- HELMY, Maged et al. Endothelin ETA receptor/lipid peroxides/COX-2/TGF-β1 signalling underlies aggravated nephrotoxicity caused by cyclosporine plus indomethacin in rats. **British journal of pharmacology**, v. 17, n. 172, p. 4291–4302, mai. 2015. DOI 10.1111/bph.13199. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26013701/>. Acesso em: 11 maio 2021.
- HULL, Sally et al. Evaluating ethnic differences in the prescription of NSAIDs for chronic kidney disease: a cross-sectional survey of patients in general practice. **British Journal of General Practice**, v. 64, n. 624, p. e448-e455, 2014.
- JAMES, David S. The multisystem adverse effects of NSAID therapy. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 99, n. 11, p. 1-7, 1999.
- KANG, Minyong et al. Effects of Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Statin, and COX2 Inhibitor on the Developments of Urological Malignancies: A Population-Based Study with 10-Year Follow-up Data in Korea. **Cancer Research and Treatment**, v. 50, n. 3, p. 984-991, out. 2017. DOI 10.4143/crt.2017.248. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586517/>. Acesso em: 11 maio 2021.
- KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. Farmacologia Básica e Clínica-13. **McGraw Hill Brasil**, 2017.
- LUCAS, Guillherme Nobre Cavalcanti et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, p. 124-130, 2018.
- MARTTINEN, Maiju K. et al. Analgesic purchases among older adults—a population-based study. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2021.
- MÖLLER, Burkhard et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 74, n. 4, p. 718–723, mar. 2015. DOI <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204078>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356672>. Acesso em: 11 maio 2021.
- OKAMOTO, Keisuke et al. Comparison of the nephroprotective effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cisplatin-induced nephrotoxicity in vitro and in vivo. **European Journal of Pharmacology**, v. 884, out. 2020. DOI 10.1016/j.ejphar.2020.173339. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173339>. Acesso em: 11 maio 2021.
- PELLIGAND, Ludovic et al. Effect of Cyclooxygenase(COX)-1 and COX-2 inhibition on furosemide- induced renal responses and isoform immunolocalization in the healthy cat kidney. **BMC Vet Res**, v. 3, n. 296, p. 1-11, dez. 2015. DOI 10.1186/s12917-015-0598-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26634699/>. Acesso em: 11 maio 2021.

R.J.M.E.A. Rang & Dale Farmacologia. [Rio de Janeiro-RJ]: Grupo GEN, 2020.
9788595157255. Disponível em:
<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595157255/>. Acesso
em: 03 Jul 2021



CAPÍTULO VI

CONSEQUÊNCIAS DO USO IRRACIONAL DE DIPIRONA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-6

Jessica Araújo Cavalcante¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE.

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE.

RESUMO

A dipirona, ou metamizol, é o fármaco mais utilizado no Brasil para o alívio das dores físicas em geral. Ainda que seja um fármaco proibido em diversos países, nacionalmente, o seu uso segue de modo indiscriminado, o que favorece o aumento dos casos de sobredosagem e de intoxicações agudas e crônicas. Nos Estados Unidos da América, a dipirona foi proibida na década de 1970 devido a importantes efeitos hematológicos, como agranulocitose e anemia aplásica, além de graves distúrbios gastrintestinais. Neste contexto, este estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca do uso irracional de dipirona, os tipos de intoxicações relacionados ao uso deste fármaco, os principais grupos de riscos e os desafios envolvidos para combater a automedicação com dipirona. Para isso, foi selecionados artigos disponíveis na íntegra nas bases de dados *Science Direct*, MEDLINE e LILACS, publicados em português, inglês ou espanhol, sem recorte temporal, bem como literatura científica disponível no Google Acadêmico. Os resultados apontaram que o abuso de dipirona pode resultar em injúria renal não-oligúrica e alterações hematológicas graves, como a agranulocitose. No entanto, os mecanismos implicados em tais processos não estão completamente elucidados. Ressalta-se que a educação em saúde é um importante meio para a conscientização da população acerca do uso irracional de medicamentos, incluindo a dipirona.

Palavras-chave: Dipirona. Abuso de medicamentos. Overdose. Intoxicação.



1. INTRODUÇÃO

De acordo com Clark e Horton (2018), o mundo está vivendo uma epidemia de dor lancinante, com aproximadamente 60 milhões de pessoas sendo acometidas a cada ano, e destas, 1,2 milhões são brasileiras. Este contexto acaba por estimular o uso de medicamentos para o alívio da dor, o que pode configurar um risco à saúde humana.

A dipirona, ou metamizol, é um derivado de pirazolona, não narcótico, analgésico e antipirético pertencente à classe dos anti-inflamatórios não-esteroides. Este fármaco é comumente utilizado na Alemanha, Espanha e Itália, e em muitos países da América do Sul, inclusive no Brasil, embora seu uso seja proibido em outros países devido à sua capacidade de induzir efeitos deletérios sobre a medula óssea, acarretando agranulocitose irreversível e anemia aplásica. Reações cutâneas, reações idiossincráticas alérgicas como broncoespasmo, choque anafilático, necrólise epidérmica tóxica, hepatite e hipotensão grave também são reações adversas ou consequências tóxicas do uso desta substância (HERDEG et al., 2002).

Apesar dos efeitos adversos e toxicidade da dipirona é o analgésico mais utilizado no Brasil (91,4%) entre pacientes que fazem uso regular de medicamentos para dor e febre (AMAND et al., 2017). De acordo com o *IMS Health* (2012), *Dorflex®* e *Neosalidina®*, medicamentos que possuem dipirona em sua composição, estão entre os analgésicos mais consumidos no Brasil, movimentando uma indústria bilionária da dor a cada ano (FEBRAFAR, 2013).

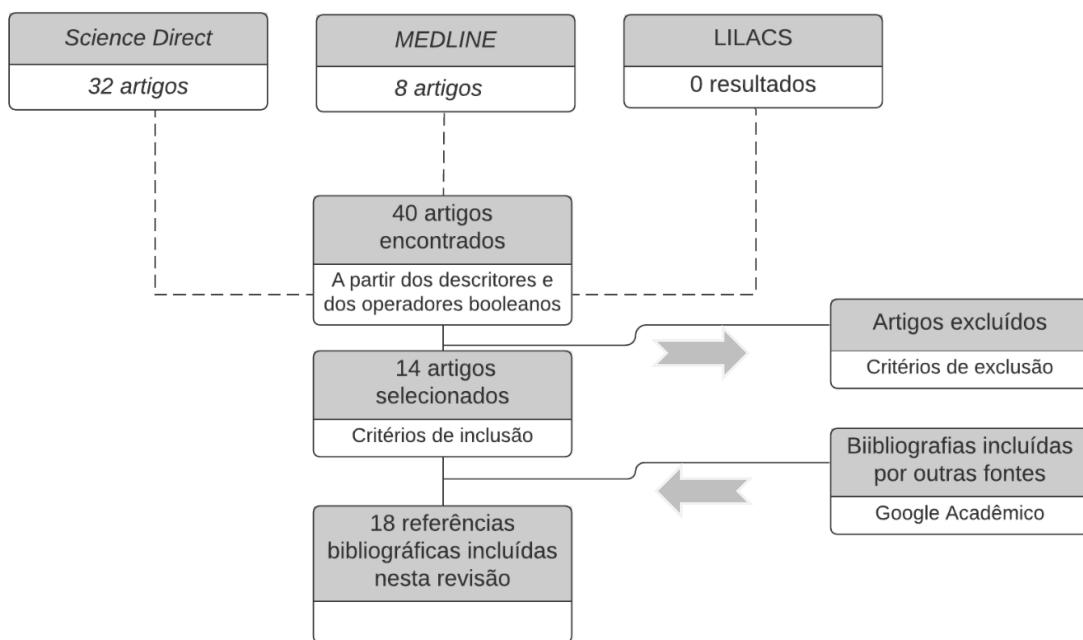
Paradoxalmente, o uso indiscriminado de dipirona também pode contribuir para aumentar os casos de dores, principalmente de cabeça. Além disso, existe o risco inerente de superdosagem devido ao fato dessa medicação ser isenta de prescrição médica (HERDEG et al., 2002).

Diante deste contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca do uso irracional de dipirona, os tipos de intoxicações relacionados ao uso deste fármaco, os principais grupos de riscos e os desafios envolvidos para combater a automedicação com dipirona.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica apresentada na forma de revisão narrativa. Para tal, foram conduzidas buscas de produções científicas sobre a temática proposta nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Scienc eDirect* através do Portal de Periódicos CAPES (Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), utilizando os seguintes descritores e seus correspondentes em inglês: "Abuso de medicamentos"; "Dipirona"; "Overdose". Além disso, foram incluídos artigos, dissertações e bulas de medicamento recuperados no Google Acadêmico. Os critérios de inclusão definidos foram: produções científicas com temática congruente ao assunto desta revisão bibliográfica, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol; foram, portanto, excluídos os artigos em duplicata e aqueles que não preencheram os critérios de inclusão. A partir da pesquisa bibliográfica e avaliação dos artigos, foram selecionados 18 estudos para construir esta revisão (Figura 1).

Figura 1 – Fluxo da seleção de artigos para a presente pesquisa bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS E DA DIPIRONA

A dipirona é um analgésico, antipirético e anti-inflamatório sintético feito a partir da anilina extraída do alcatrão, a qual pertence à classe das pirazolonas. Em doses baixas, atua com antipirético; em doses médias, tem ação analgésica; e, em doses altas, tem atividade anti-inflamatória e antiespasmódica. Em ratos, em doses muito elevadas apresenta efeito anticonvulsivante (BENSEÑOR, 2001; BURKE; SMYTH; FITGERALD, 2005).

A dipirona foi proibida nos Estados Unidos da América em 1977 devido a graves efeitos adversos hematológicos, tais como agranulocitose e anemia aplásica, além de anafilaxia e complicações gastrointestinais graves, sendo a mortalidade ocasionada por tais efeitos de 25 óbitos por 100 milhões de usuários. Ainda assim, em diversos países, inclusive no Brasil, este fármaco ainda é usado amplamente e, na maioria dos casos, sem orientação médica (BENTUR; COHEN, 2004).

A agranulocitose consiste em uma reação imunoalérgica rara, mas que pode ser grave e fatal quando ocorre. A clínica, característica de neutropenia (menos de 1.500 neutrófilos/mm³), dura ao menos uma semana e geralmente inclui: febre, dor de garganta, úlceras em mucosas orofaríngeas, anorretais ou genitais. Essa reação não é dose-dependente e pode transcorrer a qualquer momento do tratamento. Caso ocorra, o uso de dipirona deve ser imediatamente interrompido e deve-se iniciar investigação e monitorização sanguínea rigorosa (DORETTO, 1998; JASIECKA; MAŚLANKA; JAROSZEWSKI, 2014; HOFFMANN; BANTEL; JOBSKI, 2020).

A dose pediátrica normal de dipirona é de 10-20 mg/kg, quatro vezes por dia, podendo chegar até 3 g/dia. A overdose de dipirona entre a população pediátrica tem sido raramente em sido discutida na literatura. Uma revisão de 243 casos de overdose de dipirona entre a população em geral registrou apenas sintomas leves, principalmente gastrointestinais, sem casos graves de toxicidade. Nos últimos anos, surgiram relatos de pacientes desenvolvendo injúria renal aguda devido à overdose de dipirona, no entanto esses relatos foram desacompanhados por uma descrição da incidência desse fenômeno. Os pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados

até o momento (VENTURINI; ISAKSON; NEEDLEMAN, 1998; DORETTO, 1998; DIPIRONA MONIDRATADA, 2021; SANOFI, 2021).

Em uma revisão, de pacientes após exposição aguda a substâncias tóxicas, a dipirona foi apontada como a droga mais relacionada à injúria renal aguda moderada, transitória e não-oligúrica. Os sintomas desenvolveram-se em até uma semana após a exposição à medicação. Tais efeitos induzem, principalmente, a nefrite intersticial ou a inibição da síntese de prostaglandina que leva à redução do fluxo sanguíneo renal e à azotemia pré-renal (VENTURINI; ISAKSON; NEEDLEMAN, 2004).

Assim, a dipirona pode induzir duas formas diferentes de insuficiência renal aguda: a insuficiência renal aguda secundária à perda de prostaglandinas contrarregulatórias durante a contração do volume de plasma, e a nefrite tubulointersticial aguda, esta tendo sido observada na dose farmacológica usual da droga. No entanto, os efeitos renais podem ser dependentes de dose, sendo grandes doses associadas com insuficiência renal aguda em animais. A insuficiência renal (IR) pode ocorrer porque a eliminação desta droga e seus metabólitos é principalmente renal ou por causa de efeitos hemodinâmicos agudos devido à inibição da síntese de prostaglandina. Uma característica da IR é a existência de um intervalo assintomático por vários dias. Deste modo, os efeitos desta droga na função renal variam de comprometimento moderado a avançado, com a maioria dos pacientes tendo oligúria (PECES; PEDRAJAS et al., 2004).

3.2. AÇÃO FARMACOLÓGICA DA MOLÉCULA DE DIPIRONA

Em função da dose, a dipirona atua como fármaco antitérmico, analgésico e, potencialmente, anti-inflamatório, sendo comumente referenciado pelo seu uso amplo como agente principal ou coadjuvante no tratamento das dores agudas nas unidades de pronto atendimento, enfermarias e clínicas odontológicas (DORETTO et al., 1998).

A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos, com dois tendo propriedades analgésicas: 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA). Os seguintes mecanismos são apontados como os responsáveis pelo efeito antinociceptivo da dipirona: a inibição das cicloxygenases (COX-1, COX-2 ou ambas), a inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, a dessensibilização dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor em que uma possível variante de COX-1

do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da cicloxygenase, a COX-3 (VENTURINI; ISAKSON; NEEDLEMAN, 1998; BURKE; SMYTH; FITGERALD, 2005; SANOFI, 2021).

A via de administração que resulta em ação mais rápida é a intravenosa, com a duração dos efeitos por até 6 horas. A biotransformação com a formação de alguns metabólitos ativos é hepática e a excreção é renal. A propriedade anti-inflamatória da dipirona ocorre sobre a cascata do ácido aracídônico, pois os metabólitos 4- MAA e 4-AA inibem a síntese de prostaglandinas a nível das COXs, efeito comparável ao ácido acetilsalicílico. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos é reduzida. (BENSEÑOR, 2001; BURKE; SMYTH; FITGERALD, 2005; VALE, 2005).

3.3. INTOXICAÇÃO AGUDA E CRÔNICA POR DIPIRONA

Em uma pesquisa transversal observacional, realizada com 416 sujeitos portadores de dores crônicas (duração de pelo menos 90 dias), 78,4% afirmaram praticar a automedicação com analgésicos, principalmente com dipirona e paracetamol. Destes, 45,7% tinham dor crônica, sendo o sexo feminino (72,3%) o mais acometido (BARROS et al., 2019).

As doses de dipirona mínimas que podem levar à morte de camundongos e ratos são aproximadamente 4000 mg por kg de peso corporal, administrados por via oral. As manifestações clínicas da intoxicação aguda incluem sedação, taquipneia e convulsões pré-morte. Já estudos de intoxicação crônica apontam que doses diárias de até 300 mg de peso corporal por kg em ratos e até 100 mg por kg de peso corporal de peso em cães por um período de 6 meses não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas as espécies causaram alterações laboratoriais, hemossiderose no fígado e baço, anemia e alterações na medula óssea (SANOFI, 2021; DIPIRONA MONIDRATADA, 2021).

A superdosagem com dipirona pode provocar distúrbios renais transitórios, tais como anúria ou oligúria, proteinúria e nefrite intersticial. O tratamento inclui repouso no leito, lavagem gástrica com carvão ativado, monitorização das funções vitais com terapêutica de suporte e, eventualmente, diurese forçada e diálise (BURKE; SMYTH; FITGERALD, 2005).

Vários estudos em países desenvolvidos documentaram que uma porcentagem significativa de crianças recebe doses inadequadas de dipirona. Um estudo transversal

foi conduzido no pronto-socorro pediátrico do Instituto Materno-Infantil Prof. Fernando Figueira, hospital universitário de Pernambuco, com crianças entre 3 e 36 meses de idade, queixa principal de febre e pelo menos uma dose de dipirona ou paracetamol administrada à criança nas 24 horas anteriores à chegada ao pronto-socorro. As mães foram questionadas sobre informações demográficas e sobre as doses de antipiréticos administradas, as quais foram comparadas com a recomendada. Entre os 200 pacientes estudados, 117 receberam dipirona e 83 receberam paracetamol. No geral, 75% receberam uma dose incorreta de antipirético. Dos pacientes que receberam dipirona, 89,7% receberam dose incorreta; 15,2% receberam pouco dipirona e 84,8% receberam muita. Dos pacientes que receberam paracetamol, 54,2% receberam uma dose incorreta; 84,4% receberam pouco paracetamol e 15,6% receberam muito. Assim, a maioria das crianças tratadas recebeu doses inadequadas, principalmente sobredosagem de dipirona e subdosagem de paracetamol (ALVES et al., 2007).

Um estudo prospectivo que teve como objetivo determinar as características demográficas e clínicas da sobredosagem com dipirona utilizou dados coletados de um centro de intoxicações sobre a exposição aguda à dipirona ao longo de um período de três anos. Os dados foram submetidos à análise descritiva. Um total de 243 prontuários atenderam aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa, a partir da qual verificou-se que a média de idade dos pacientes foi de 17 anos, a quantidade média de dipirona ingerida foi de 5 g e o tempo médio entre a ingestão e a consulta foi de 2 horas, sendo maior nos pacientes sintomáticos e nas crianças. Eventos tóxicos ocorreram em 39 pacientes; 57% destes eram gastrointestinais e considerados leves. Os pacientes suicidas ingeriram quantidades significativamente maiores, assim como os pacientes com sintomatologia gastrointestinal. Nenhum caso de agranulocitose foi relatado (BENTUR; COHEN, 2004).

Outro estudo, objetivou descrever a incidência de injúria renal aguda após overdose de dipirona em crianças. Para isso, usou os dados dos prontuários de todos os pacientes menores de 18 anos de idade durante um período de três anos apresentados no *Assaf Harofeh Medical Center*, em Israel, entre 1 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2007. Os pacientes foram identificados utilizando-se o banco de dados informatizado hospitalar e as notas de consulta toxicológica da Unidade Clínica de Farmacologia e Toxicologia. Foram extraídos os seguintes dados dos pacientes: demografia, substância

envolvida, quantidade ingerida, modo e tempo de apresentação, características clínicas na internação, manejo de internação e acompanhamento. Foram excluídos pacientes com exposição dérmica, ocular ou ótica, pacientes com mordidas ou picadas de animais e pacientes que haviam ingerido substâncias não farmacêuticas. Pacientes com exposição a dipirona foram comparados com todos os outros pacientes expostos a outras substâncias tóxicas. Foram incluídos 235 casos na análise final. Destes, 26 pacientes (11%) foram expostos à dipirona (idade mediana de 15 anos). Três dos 26 pacientes (12%) apresentavam insuficiência renal não oligúrica transitória. Outro paciente que não recebeu dipirona também desenvolveu injúria renal transitória. Assim, os autores observaram que a overdose de dipirona é frequente e pode causar injúria renal não oligúrica aguda, devendo a função renal ser monitorada nesses pacientes (ABU-KISHK et al., 2010).

Embora doses normais de dipirona tenham sido associadas com a ocorrência de oligodrâmnios, apenas um relato de caso com elevada dose do fármaco foi implicada nesta. Foi sugerido que a oligodrâmnia também poderia ser uma consequência da toxicidade fetal devido à inibição da prostaglandina (PECES; PEDRAJAS, 2004).

Ainda que a dipirona seja extensivamente utilizada em diversos países, são escassos os estudos que investigam efeitos citotóxicos, para verificar a possibilidade de indução de apoptose e necrose pelo fármaco, e genotóxicos. Em uma investigação com a linhagem celular renal de macaco verde africano (VERO), tentou-se avaliar a viabilidade celular, os efeitos genotóxicos, os efeitos citotóxicos e a produção de espécies reativas de oxigênio das células expostas a dipirona. Os resultados demonstraram redução significativa na viabilidade das células expostas ao fármaco e aumento no número de células apoptóticas. Assim, no contexto apresentado, a dipirona apresentou-se como genotóxica e citotóxica em linhagem VERO (GOMES, 2016).

O metamizol magnésio, ou dipirona magnésica, é um dos analgésicos mais usados no tratamento da dor perioperatória. Este medicamento entrou no mercado em 1921 e, atualmente, seu uso está autorizado na América do Sul e em 10 países da União Europeia, incluindo Espanha. Em outubro de 2018, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) publicou uma comunicação sobre o risco de agranulocitose e o uso crescente de metamizol na Espanha, já que seu consumo dobrou em 10 anos. Recentemente, uma grande metanálise publicada analisou um total

de 1448 casos de intoxicação por metamizol relatados de 1985 a 2017, com mortalidade de 16%. Não houve relato de dose letal; entretanto o uso de doses maiores que 10 g ou em um curto período de tempo acarretou náuseas, vômitos, dor abdominal, deterioração da função renal, sintomas do sistema nervoso central e até choque (AEMPS, 2018; HOFFMANN; BANTEL; JOBSKI, 2020; MELGAREJO-ORTUÑO et al., 2021).

Na prática clínica, o metamizol é usado por via parenteral dose de 2 g a cada 8 h, que é alterada para uma dose oral de 575 mg a cada 8 h quando a situação clínica melhora. Como resultado desta diferença e da comunicação da AEMPS sobre o metamizol e seus efeitos adversos, foi realizada uma revisão da farmacocinética, consenso de especialistas e especificações técnicas das diferentes apresentações comercializadas na Espanha, a fim de determinar a dosagem mais apropriada deste fármaco. Em 13 de dezembro de 2018, após revisão de medicamentos contendo metamizol e considerando que seus efeitos adversos podem estar relacionados com a dose, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) fez uma recomendação de consenso da dose máxima na União Europeia (EU) e abordou inconsistências nas informações do produto comercializadas em muitos estados da UE. As recomendações incluíam um máximo dose oral única de 1 g até 4 vezes ao dia em pacientes com mais de 15 anos, e uma dosagem diária máxima de 5 g quando a formulação é parenteral (AGÊNCIA ESPANHOLA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS SANITÁRIOS, 2018; HOFFMANN; BANTEL; JOBSKI, 2020; MELGAREJO-ORTUÑO et al., 2021).

3.4. TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES POR DIPIRONA

A sobredosagem com dipirona está associada a uma toxicidade breve e leve, principalmente gastrointestinal com dose média de 7,5 g. A descontaminação gastrointestinal precoce pode prevenir as manifestações e o agravamento da toxicidade. O tratamento sugerido inclui descontaminação gastrointestinal (se <1 h desde a ingestão) e medidas de suporte. A insuficiência renal transitória não é incomum após overdose de dipirona e a função renal deve ser monitorada após overdose de dipirona (BENTUR; COHEN, 2004).

A overdose de metamizol pode induzir insuficiência renal aguda reversível e aborto no início da gravidez, sugerindo que tem efeitos tóxicos *per se*. Embora o papel da terapia esteroide na nefrite intersticial aguda tenha sido questionado, é razoável

supor que essa terapia poderia ter contribuído para a subsequente melhora na função renal do paciente. Além disso, o histórico menstrual e o teste de gravidez precoce devem fazer parte do acompanhamento rotineiro em adolescentes com overdose de drogas, incluindo fármacos (PECES; PEDRAJAS, 2004).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alta eficácia da dipirona na terapêutica de dores agudas fracas e medianas, o baixo custo, a ampla disponibilidade e a boa margem de segurança fazem com que este seja um fármaco analgésico muito utilizado em vários países, inclusive no Brasil. No entanto, faz-se necessário um estudo multicêntrico internacional com base na medicina baseada em evidências sob sua proscrição.

Ressalta-se que a educação em saúde é um importante meio para a conscientização da população acerca do uso irracional de medicamentos, incluindo a dipirona.

REFERÊNCIAS

- ABU-KISHK, Ibrahim; GOLDMAN, Michael; MORDISH; BERKOVITCH, Matitiahu; KOZER, Eran. Transient renal insufficiency following dipyrone overdose. *Arch Dis Child*, vol. 95, n 3, p. 233-234, 2010.
- AGÊNCIA ESPANHOLA DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS SANITÁRIOS. AEMPS. **Metamizol y riesgo de agranulocitosis.** Oct. 2018. Disponível em: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-15-2018-metamizol-agranulocitosis/. 3. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attribute. Acesso em: 23 ago. 2021.
- ALVES, João Guilherme Bezerra; NETO, Fortunato José Cardoso; ALMEIDA, Camila Dornelas Câmara; ALMEIDA, Natalia Dornelas Câmara. Dipyrone and acetaminophen: correct dosing by parents? *Med J*, São Paulo, vol. 125, n 1, p. 57-59, 2007.
- AMAND, C.; SZNEJDER, H.; SALAZAR, R.; STEWART, R. W A. Real-world evidence for metamizole(dipirone) utilization by Brazilian population. A retrospective cohort involving over 380.000 patients. *In press*. 2017.
- BARROS, Guilherme et al. Uso de analgésicos e o risco da automedicação em amostra de população urbana: estudo transversal. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, vol. 69, n. 6, p. 529-536, 2019.

BURKE, A; SMYTH, E; FITGERALD, G. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics:** Analgesic-Antipyretic and Antiinflmatory Agents; Pharmacotherapy of Gout. 11 ed. New York: McGraw-Hill, 2005. 671 p.

BENSEÑOR, M. To use or not to use dipyrone. Or maybe, Central Station versus E.R.? That is the question. **Med J**, São Paulo, vol. 119, p.190-191, 2001.

BENTUR, Yedidia; COHEN, Omri. Dipyrone overdose. **J Toxicol Clin Toxicol**, vol. 42, n. 3, p.261-265, 2004.

CLARK, Stephanie; HORTON, Richard. Low back pain: a major global challenge. **The Lancet**, vol. 391, n. 10, p. 137, 2018.

DIPIRONA MONOIDRATADA. Farm. Responsável técnico Ricardo Jonsson. São Paulo. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda, 2021. Bula de remédio. Disponível em: <https://buladeremedio.net/sanofi_medley_farmaceutica_ltda/0/dipirona> . Acesso em: 23 ago. 2021.

DORETTO, M. C.; GARCIA-CAIRASCO, N.; PIMENTA, N. J.; SOUZA, D. A, TATSUO, M. A. Dipyrone, a novel anticonvulsant agent? Insights from three experimental epilepsy models. **Neuroreport**, v. 9, n. 10, p. 2415-2421, 1998.

FEBRAFAR. Confira a lista dos 10 medicamentos mais vendidos do país em 2012. São Paulo, 2013. Disponível em: <<https://www.febrafar.com.br/confira-a-lista-dos-10-medicamentos-mais-vendidos-do-pais-em-2012/>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

GOMES, Lorena. **Avaliação in vitro dos efeitos genotóxicos e citotóxicos do fármaco dipirona sódica (Metamizol Sodium) em linhagem de rim de macaco verde africano (VERO)**. 2016. 45 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Belém, 2016. Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular.

HERDEG, C.; HILT, F.; BÜCHTEMANN, A.; BIANCHI, L.; KLEIN, R. Allergic cholestatic hepatitis and exanthema induced by metamizole: verification by lymphocyte transformation test. **Liver**. v. 22, n. 6, p. 507-513, 2002.

HOFFMANN, F.; BANTEL, C.; JOBSKI, K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. **Basic Clin Pharmacol Toxicol.**, v. 126, n. 2, p. 116–25, 2020.

JASIECKA, A.; MAŚLANKA, T.; JAROSZEWSKI, J. J. **Pharmacological characteristics of metamizole**. Polish journal of veterinary sciences, v. 17, n. 1, p. 207-214, 2014.

MELGAREJO-ORTUÑO, Alejandra; RIBED-SÁNCHEZ, Almudena; GIMÉNEZ-MANZORRO, Álvaro; ZORRILA-ORTÚZAR, Jaime; SANJURJO-SAEZ, María. ¿Estamos sobredosificando el metamizol por vía parenteral? **Cir Esp**, vol. 99, n. 1, p. 68–70, 2021.

VALE, Nilton. Desmistificando o uso da dipirona. E-book Medicina peri-operatória, Rio de Janeiro, Cap. 126, p. 1107-1123, 2005.

VANTAGGIATO, D.; DE GIOVANNI, N. Suicide by multidrug ingestion: hypothesis on the role played by the self-administration of activated charcoal. **Am J Forensic Med Pathol**, vol.28, n.1, p. 55-58, 2007.

VENTURINI, C. M.; ISAKSON, P.; NEEDLEMAN, P. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced renal failure: a brief review of the role of cyclo-oxygenase isoforms. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. vol. 7, n. 1, p. 79–82, 1998.

PECES, R.; PEDRAJAS, A. Non-oliguric acute renal failure and abortion induced by metamizol overdose. **Nephrol Dial Transplant**. v. 19, n. 10, p. 2683-2685, 2004.

SABATOWSKI, R.; SCHÄFER, D.; KASPER, S. M.; BRUNSCH, H.; RADBRUCH, L. Pain treatment: a historical overview. **Current Pharmaceutical Design**, vol. 10, n. 7, p. 701-716, 2004.

SANOFI. **Dipirona: Risco de lesão hepática induzida por fármaco.** Disponível em: <<https://www.sanofi.com.br/pt/quem-somos/imprensa/releases/2021-03-12-dipirona>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

CAPÍTULO VII

EFEITOS SISTÊMICOS DA INTOXICAÇÃO POR ACETAMINOFENO

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-7

Ednardo Ramos de Meneses¹
Marcus Fábio Tavares de Abreu¹
João Victor Araújo Silva¹
Joana Alves Carneiro¹
Gabriella Fidelis de Sá¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O acetaminofeno ou paracetamol consiste em um fármaco amplamente utilizado, o qual, quando administrado em doses terapêuticas recomendadas, apresenta ações analgésicas e antipiréticas seguras. No entanto, a administração de quantidades exacerbadas desse fármaco, seja intencional, seja acidental, implica consequências deletérias à função de diversos sistemas orgânicos. O presente estudo teve como objetivo trazer à compreensão aspectos sobre os efeitos sistêmicos da intoxicação por acetaminofeno. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e LILACS, para a seleção de artigos pertinentes à temática. Constatou-se que a intoxicação por acetaminofeno pode cursar com lesões hepáticas, renais, cardíacas e neurológicas, além de determinar prejuízos à saúde fetal em contextos de uso abusivo dessa droga no período gestacional. O conhecimento acerca da etiologia, da epidemiologia, da fisiopatogenia, dos efeitos sistêmicos, bem como de aspectos diagnósticos e terapêuticos da intoxicação por acetaminofeno faz-se essencial para o reconhecimento e o manejo adequado desta condição.

Palavras-chave: Acetaminofeno. Efeitos tóxicos. Intoxicação.



1. INTRODUÇÃO

O acetaminofeno, também conhecido como paracetamol, é uma das drogas mais utilizadas no mundo com fins antipirético e analgésico em função de sua extensa circulação no mercado, sendo comercializado em larga escala a partir de 1955, bem como pela sua venda livre, haja vista a dispensa de receita médica para sua compra (BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2013). Esse fármaco tem se popularizado ao longo das décadas e atualmente está disponível sob diversas combinações e formulações, de modo que mais de 60 milhões de norte-americanos fazem uso desse medicamento semanalmente (AGRAWAL; KHAZAEI, 2020).

Se utilizado nas doses terapêuticas recomendadas pelos fabricantes, o acetaminofeno é considerado eficaz e seguro. Contudo, quando administrado em quantidades superiores aos limites recomendados, seja de modo acidental ou intencional - este último principalmente em tentativas de suicídio - pode desencadear efeitos hepatotóxicos graves dependentes da dose caso o paciente não seja tratado, em tempo hábil, com antídotos, como a N-acetilcisteína (SACCOMANO, 2019). A overdose de paracetamol é atestada como uma das principais causas de insuficiência hepática aguda em países do ocidente, notadamente nos EUA, Europa e Austrália, e possui potencial de acarretar diversas complicações resultantes de alterações nas funções homeostáticas vinculadas ao fígado, principal órgão-alvo da toxicidade pelo paracetamol (PARK; DEAR; ANTOINE, 2015).

O impacto epidemiológico e as repercussões patológicas sistêmicas decorrentes da overdose por acetaminofeno conduziram à realização de diversos estudos que ampliaram o escopo investigativo e evidenciaram também a existência de acometimentos extra-hepáticos, mormente renais, pulmonares, cardíacos e neurológicos (KENNON-McGILL; McGILL, 2018). Outrossim, pesquisas correlacionando o frequente uso do paracetamol, durante a gestação, à intoxicação e às subsequentes repercussões patológicas em neonatos têm sido documentadas nos últimos anos, muito embora haja a necessidade de uma maior compreensão relativa aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e de uma maior correspondência dos achados em ensaios clínicos (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2015)

Tendo em vista a existência de manifestações clínicas e subclínicas adversas concatenadas à intoxicação decorrente do consumo excessivo do fármaco em foco, restrições vêm sendo impostas quanto à posologia recomendada para uso terapêutico. O *Food and Drug Administration* (FDA), órgão de vigilância sanitária americano, tem diminuído a proporção de acetaminofeno nas formulações de prescrição e recomendado doses diárias mais baixas para os casos que dispensam prescrição (TIEGS et al, 2014; GRAHAM et al, 2013).

Dada a evidente relação entre consumo excessivo de acetaminofeno e a gênese de injúria hepática aguda com acometimento de outros sistemas, o objetivo dessa pesquisa bibliográfica foi realizar um levantamento na literatura científica sobre os efeitos sistêmicos provocados pela toxicidade do paracetamol, assim como discutir os aspectos etiológicos, epidemiológicos, fisiopatológicos, terapêuticos e profiláticos envolvidos.

2. METODOLOGIA

Este trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida a partir da busca de artigos científicos, dentro do eixo temático em questão, nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), utilizando, como descritores DECS (Descritores em Ciências da Saúde) e MESH (*Medical Subject Headings*), “acetaminofeno”, “toxicidade”, “metabolismo”, “farmacocinética” e seus correspondentes em língua inglesa, além das palavras-chave “paracetamol” e “intoxicação”. Os critérios de inclusão foram: artigos científicos de revisão e originais sobre o assunto, publicados em português, inglês, espanhol e chinês, entre 2005 e 2021, e disponíveis na íntegra. Ademais, dados obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Brasil (SINAN), livros-texto e outras produções acadêmicas também embasaram a construção desta revisão narrativa.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. ETIOLOGIA

O paracetamol consiste em um dos antipiréticos e analgésicos mais utilizados a nível mundial, estando sua relevância associada ao desempenho no tratamento para pirexia e dor, proporcionando uma analgesia multimodal (SHARMA et al., 2014). Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) integra este fármaco na lista de medicamentos essenciais, tendo como base a sua eficácia, segurança e o seu baixo custo para doenças prioritárias (SHAHEED et al., 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

As diretrizes clínicas recomendam o uso dentro de uma janela terapêutica bem definida, sendo a dose eficaz menor do que 4g/dia em adultos ou 60-75 mg/kg/dia em crianças (HU et al., 2021; SHARMA et al., 2014). No entanto, conforme já mencionado, devido ao baixo custo e à disponibilidade sem receita, o acetaminofeno é usado frequentemente para automedicação, como em tentativas de suicídio, bem como de forma abusiva inconsciente pela crença de que altas doses aliviarão as dores rapidamente. Tais sobredosagens podem ocasionar lesão hepática grave e insuficiência hepática, sobretudo quando excedem 4g/dia, de modo que uma ingestão aguda de 7,5g por adultos e de 150 mg/Kg por crianças é considerada potencialmente tóxica (HU et al., 2021; NAIM et al., 2021).

3.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

No Brasil, de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em 2019, foram registrados 177.357 casos de intoxicação, nos quais 1.226 (0,7%) resultaram em óbito. Esses dados apontaram que os medicamentos ocupam a primeira posição entre agentes tóxicos, sendo responsáveis por 96.193 exposições e por 460 óbitos. Entre as regiões brasileiras, o Nordeste ocupa a terceira posição no quadro geral de intoxicações por medicamentos, apresentando um total de 17.598 casos de intoxicações, enquanto as regiões Sudeste e Sul, têm, respectivamente, 45.111 e 22.966 casos. (BRASIL, 2021).

No âmbito mundial, a hepatotoxicidade induzida por este fármaco corresponde à causa mais relacionada à insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos e no Reino

Unido, onde esse medicamento é responsável, anualmente, por cerca de 150-250 mortes e por 50% das intoxicações. Pode-se destacar também a Nova Zelândia e a Austrália como países onde há casos expressivos de intoxicação por acetaminofeno (CAPARROTTA et al., 2017; SIMKIN et al., 2012; MILESI-HALLÉ et al., 2011).

Nos EUA, estudos apontam que 43 milhões de adultos tomam alguma forma de paracetamol a cada semana, 58% tomam por tempo prolongado superior a 6 meses, bem como 7,5% usavam esse medicamento semanalmente (LAVONAS et al., 2012). Além disso, tendo como referência uma amostra de internação em 20% dos hospitais privados de cuidados agudos nos EUA, entre os anos 1998 e 2005, 10% dos pacientes desenvolveram insuficiência hepática grave (NGUYEN et al., 2008). Diante desse quadro, a intoxicação por paracetamol consiste na segunda causa mais comum de transplante nos EUA, além de ser responsável por 2600 hospitalizações e cerca de 500 mortes por ano (CHIEW et al., 2020).

3.3. FISIOPATOGENIA DA INTOXICAÇÃO POR ACETAMINOFENO

3.3.1. FARMACOCINÉTICA DO ACETAMINOFENO

3.3.1.1. ABSORÇÃO

O acetaminofeno é largamente utilizado com administração via oral. Por se tratar de um ácido fraco ($pKa = 9,5$, a 25°C .), encontra-se não-ionizado mesmo em meio alcalino, sendo rapidamente e quase completamente absorvido por transporte passivo no trato gastrointestinal, notadamente no intestino delgado. Nota-se ainda que o esvaziamento gástrico é um fator que interfere diretamente na absorção do fármaco no estômago. Assim, a absorção é acelerada se o indivíduo estiver em jejum e, embora as concentrações máximas sejam atrasadas quando o acetaminofeno é administrado com alimentos, a extensão da absorção não é afetada. Quanto à biodisponibilidade do paracetamol, percebe-se que, em administração por via oral, ela varia de 63 a 89% quando comparada à administração por via intravenosa pela ocorrência de uma depuração advinda do efeito de primeira passagem de cerca de 20% (CASTRO, 2014).

3.3.1.2. DISTRIBUIÇÃO

Após a absorção, o acetaminofeno demonstra ser amplamente distribuído aos tecidos orgânicos, exceto ao tecido gorduroso, sendo que, no plasma, apenas uma

proporção relativamente pequena (10% a 25%) do paracetamol se liga às proteínas plasmáticas. Tendo em vista isso, cabe ressaltar também que o fármaco possui a importante propriedade de atravessar a barreira hematoencefálica e placentária (LARSON, 2007). Em indivíduos adultos, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de uma hora após a ingestão e variam de 10 a 20 µg/mL para uma dose de 10 a 15 mg/kg do fármaco. (CASTRO, 2014).

3.3.1.3. BIOTRANSFORMAÇÃO

No fígado, o acetaminofeno sofre reações de biotransformação, as quais ocorrem basicamente por dois mecanismos distintos.

O primeiro desses mecanismos é o chamado metabolismo de fase I, uma via que envolve oxidação, redução ou hidrólise por microssomas hepáticos do citocromo P450, sendo responsável por cerca de 10% do metabolismo do fármaco. Nesse grupo de enzimas do citocromo P450, a isoenzima CYP2E1é a que tem uma ação maior na biotransformação do paracetamol, podendo acarretar a formação de pequenas quantidades de metabólitos tóxicos, como o p-aminofenol e N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), um intermediário vastamente reativo (MOREIRA, 2016).

A segunda via envolve o metabolismo de fase II, a qual se dá mediante conjugação do fármaco com o ácido glucurônico por ação de enzimas UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) do fígado, ou por sulfatação por ação de sulfotransferases, sendo responsável por 90% do processo metabólico do paracetamol. Essa fase raramente produz metabólitos tóxicos, sendo seus produtos geralmente já prontos para excreção subsequente. Nesse grupo de enzimas, 4 glucuronosiltransferases são responsáveis pela glucuronidação do paracetamol (UGT 2B15, UGT 1A1, UGT 1A6 e UGT 1A9) (CASTRO, 2014). Todavia, cabe ressaltar que as enzimas envolvidas no metabolismo do paracetamol sofrem maturação e alterações desde o nascimento. A sulfatação tem sido relatada como a principal via de conjugação em crianças, enquanto a glucuronidação é a principal via em adultos devido ao fato de a sulfatação ser considerada madura desde o nascimento (MOREIRA, 2016).

3.3.1.4. EXCREÇÃO

Após a administração de doses terapêuticas, 90 a 100% do medicamento pode ser recuperado na urina durante as primeiras 24 horas, sendo o tempo de meia-vida em

adultos normais de aproximadamente 2 horas em uma dosagem habitual. No líquido cefalorraquidiano, o tempo de meia-vida é de aproximadamente 3,2 horas e a sua depuração urinária é de 13,5 l/h (CASTRO, 2014).

3.3.2. TOXICIDADE DO ACETAMINOFENO

O acetaminofeno é um fármaco que pode ter efeitos tóxicos, notadamente relacionados à dose administrada e que podem potencialmente levar à lesão hepatocelular por três mecanismos diferentes, individualmente ou em combinação. Associado a isso, a ativação excessiva de CYP pela administração de outros medicamentos ou ervas pode levar ao aumento da formação de radicais livres, com aumento da probabilidade de lesão hepatocelular. Ademais, o esgotamento dos estoques de Glutationa (GSH) por overdose, desnutrição ou ingestão de álcool resulta na incapacidade de captar radicais livres e outros metabólitos reativos, aumentando o risco de hepatotoxicidade (LARSON, 2007).

Em doses terapêuticas, a formação da NAPQI ocorre em baixa porcentagem, sendo rapidamente conjugado pela “captadora” de radicais livres, a GSH, processo no qual o NAPQI se liga ao grupo tiol da GSH, formando-se ácido mercaptúrico ou um conjugado de cisteína, que sofrem excreção renal. Todavia, em casos de ingestão de doses elevadas de paracetamol, pode ocorrer uma saturação das reações de fase II e um esgotamento das reservas de GSH (PEREIRA, 2018). Assim, o NAPQI pode se acumular em quantidade prejudicial no tecido hepático, acarretando a hepatotoxicidade. Como o metabólito tóxico do paracetamol (NAPQI) é formado por ação das enzimas CYP450, a zona hepática mais afetada em caso de hepatotoxicidade é a zona centrolobular, haja vista que grande parte do metabolismo oxidativo é realizado nesta zona, devido a uma maior prevalência do citocromo P450 nela. Se, no entanto, a quantidade ingerida de paracetamol for bastante elevada, os danos podem se agravar até as zonas I e II (MOREIRA, 2016).

Essa saturação das reações de sulfatação e de glucuronidação leva a um excesso de NAPQI formado pela via de metabolismo da CYP450, e é justamente tal excesso que leva a um esgotamento das reservas de GSH. Quando o estoque de GSH é depletado em 70% a 80%, a capacidade de desintoxicação do fígado já se encontra excedida e o NAPQI se acumula, interagindo e destruindo hepatócitos e com outras células. Na ausência de



GSH, esse metabólito eletrófilo tóxico sem conjugação está livre para reagir com nucleófilos, como DNA e proteínas celulares, gerando danos ao organismo. Tendo em vista isso, a ligação covalente de NAPQI aos grupos de cisteína nas macromoléculas dos hepatócitos forma produtos NAPQI-proteína, sendo essa a etapa inicial e irreversível no desenvolvimento da lesão celular (LARSON, 2007).

A depleção de GSH contribui ainda mais para o estresse oxidativo das células, haja vista que, com a ligação do NAPQI a grupos tióis de proteínas celulares e mitocondriais, ocorre disfunção dessa organela e uma consequente perda de ATP celular, podendo acarretar um distúrbio energético grave dos hepatócitos. Com isso, a homeostase celular é drasticamente afetada, com alterações no cálcio mitocondrial, depleção de ATP, dano ao DNA (devido a formação de espécies reativas de oxigênio e de NO) e modificações de proteínas celulares. Como já se pode imaginar, tais alterações inevitavelmente levam à morte celular necrótica (MOREIRA, 2016).

3.4. EFEITOS SISTÊMICOS DA INTOXICAÇÃO POR ACETAMINOFENO

A intoxicação provocada pela overdose de paracetamol representa um verdadeiro desafio ao correto manejo do enfermo para os profissionais de saúde, pois quanto mais precoce for o diagnóstico e o tratamento, menores serão os riscos quanto à manifestação de complicações decorrentes dos níveis circulantes nocivos da droga e de sua injúria sobre sistemas e órgãos diversos. Nos casos em que a intervenção terapêutica é ministrada de modo tardio ou ineficiente, podem sobrevir alguns sinais e sintomas sistêmicos clássicos derivados da toxicidade aguda pelo paracetamol, à qual se associam, tradicionalmente, sob a forma de 4 estágios clínicos (FISHER; CURRY, 2019).

O estágio I ocorre nas primeiras 24 horas após a administração de doses nocentes do acetaminofeno e o paciente pode apresentar sintomas clássicos inespecíficos de irritação ou dano gastrintestinal como náuseas, êmese, dor abdominal inespecífica ou localizada no quadrante superior direito, mal-estar, astenia, letargia e sudorese, verificados especialmente pela inspeção geral. Ao exame físico, pode-se observar palidez e maior sensibilidade hepática, sugerida pelo incômodo abdominal mencionado. Alguns pacientes podem se mostrar assintomáticos inicialmente, parecendo saudáveis nesse primeiro momento. Geralmente, há uma regressão da sintomatologia apresentada no primeiro dia, o que, concomitante aos níveis normais ou

levemente aumentados de enzimas hepáticas circulantes, pode dar, ao médico imperito, o falso prognóstico de recuperação salutar do paciente (BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2013; ROTUNDO; PYRSOPOULOS, 2020).

A fase latente ou estágio II advém 24 a 72 horas após a ingestão e, nesse intervalo, o paciente geralmente apresenta uma melhora clínica, podendo persistir, todavia, a sensibilidade no quadrante superior direito, hepatomegalia e, ocasionalmente, icterícia. Em contraponto a essa atenuação da sintomatologia, observa-se o aumento na contagem das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase sérica (AST) e alanina aminotransferase (ALT), o que é indicativo, a nível subclínico, de hepatotoxicidade. Normalmente também é verificado um aumento no tempo de Protrombina (tP) e nos níveis de bilirrubina circulante, especialmente em casos mais graves de dano hepático, o que consubstancia a icterícia presente nessa fase em certos casos (FISHER; CURRY, 2019; SACCOMANO, 2019).

A fase hepática ou estágio III se desenvolve de 72 a 96 horas após a overdose e se caracteriza pelo pico do dano à funcionalidade do fígado, em função de necrose hepatocelular, e maior incidência de morte. Os achados clínicos presentes no recorte temporal mencionado variam de forma dose-dependente, encontrando-se, de modo geral, o recrudescimento de mal-estar, náuseas e vômitos, somados ao acometimento do sistema nervoso central, manifestado por estado de confusão mental, sonolência e, em casos mais críticos, coma. As anormalidades bioquímicas citadas anteriormente (elevação dos níveis de bilirrubina, ALT, AST e tP) se agravam nessa fase. Complicações mais acentuadas, decorrentes de injúria severa ao fígado e a outros órgãos, podem incluir acidose lática (associada tanto à hipóxia tecidual com deficiente depuração de lactato pelo fígado quanto à deficiência da fosforilação oxidativa por ação do acetaminofeno), hipoglicemias (em função da incompetência hepática para mobilizar glicogênio armazenado e realizar de gliconeogênese), coagulopatia (dada a dependência da integridade hepática para a atuação fisiológica dos fatores de coagulação), choque, edema cerebral (relacionado intimamente à encefalopatia hepática) e falência múltipla de órgãos. A *causa mortis* decorre majoritariamente das últimas três complicações citadas. (BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2018; SACCOMANO, 2019; LARSON, 2007).

O estágio IV está presente nos pacientes que receberam intervenção terapêutica no curso da intoxicação, principalmente no estágio II. Há, assim, uma recuperação do

indivíduo sob os aspectos clínicos e subclínicos, estes últimos representados pelo retorno dos níveis das aminotransferases hepáticas, tP e bilirrubina para a linha de base (FISHER; CURRY, 2019).

Como citado anteriormente, muitas das complicações resultantes da overdose de paracetamol se devem à ação lesiva de metabólitos em sítios extra-hepáticos. Nefrotoxicidade ocorre em 2% a 10% dos casos e geralmente no estágio II, sendo decorrente de necrose tubular provocada provavelmente por mecanismos fisiopatológicos semelhantes aos envolvidos no acometimento do fígado. Acomete mais comumente adolescentes e adultos jovens, sem, todavia, uma causa que explique satisfatoriamente esse fato. A lesão renal aguda é um marcador importante de mau prognósticos em enfermos com quadro de intoxicação, dada sua influência no óbito em função da falência de múltiplos órgãos (KENNON-McGILL; McGILL, 2018; STOLLINGS; WHEELER; RICE, 2016). Em casos mais raros verifica-se também o desenvolvimento de pancreatite (LARSON, 2007).

Diversos relatos de casos têm mencionado o vínculo de disfunções cardíacas, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias, miocardite e pericardite, a efeitos cardiotóxicos diretos provocados pelo paracetamol e pelo NAPQI, aos quais se associam estresse oxidativo, alteração na estrutura e na função de proteínas miocárdicas e depleção do ATP celular. Toxicidade indireta secundária à insuficiência hepática fulminante, relacionada ou não à encefalopatia, podem também ocorrer (KHABAZIANZADEH et al, 2019). Experimentos em camundongos sugerem ainda uma possível ligação da overdose a disfunções cocleares, cujas repercussões podem resultar em surdez definitiva (YORGASON; LUXFORD; KALINEC, 2011).

É necessário reforçar que a intoxicação por paracetamol pode ocorrer tanto de forma intencional, quando é ingerida uma dose abusiva do fármaco em um curto intervalo, como não intencional (desventura terapêutica), nos casos em que quantidades acima das recomendadas são administradas por um período maior. A evolução clínica possui muitos pontos em comum para as duas situações, diferindo fundamentalmente no advento geralmente mais tardio da sintomatologia nas superdoses por uso crônico do medicamento, além da existência de picos menores nos níveis de AST e ALT, encefalopatia mais grave na apresentação clínica e maior taxa de óbito quando comparado aos indivíduos que fizeram overdose intencional. Esse fato é

justificado sobretudo pela intervenção terapêutica tardia frente ao aparecimento mais insidioso dos sinais e sintomas relatados (LEE, 2017; BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2018; ROTUNDO; PYRSOPOULOS, 2020).

Cabe pontuar ainda que determinadas condições podem influenciar o advento da hepatotoxicidade induzida pelo acetaminofeno, desencadeando-a, em certos casos, até em doses menores se comparadas às posologias definidas anteriormente. Muitos desses fatores depletam ou ocupam as vias metabólicas que processam o acetaminofeno, o que pode, assim, comprometer a capacidade de glicuronidação e sulfatação, bem como aumentar a atividade do CYP e diminuir as reservas de Glutationa. O consumo excessivo de álcool de modo agudo ou crônico, o uso concomitante de outras drogas, como carbamazepina, isoniazida e fenobarbital, e o consumo de tabaco podem predispor indivíduos, principalmente em casos de desventura terapêutica, a serem acometidos mais facilmente por lesões no fígado e/ou em outros órgãos. Hábitos de vida e outras circunstâncias que culminam em disfunção das enzimas que participam do metabolismo do paracetamol também podem estar envolvidos, como idade avançada, má nutrição, doença hepática crônica subjacente e suscetibilidades genéticas (BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2018; STINE; CHALASANI, 2017).

Estudos concernentes às repercussões de doses excessivas de paracetamol ingeridas pela mãe durante a gravidez na saúde da criança e até mesmo do adulto têm ganhado relevância no contexto das pesquisas que investigam os efeitos a curto e a longo prazo derivados do consumo acentuado do fármaco em discussão. É mister salientar que esse é um dos medicamentos mais utilizados na gestação para a remissão de dor ou febre na gestante e possui a importante propriedade de atravessar a placenta, o que viabiliza sua interação direta com o feto. Publicações de cunho epidemiológico, observacional e fisiopatológico estão estabelecendo uma relação de causa-consequência entre a exposição de conceptos à droga e o estabelecimento de alterações especialmente no sistema respiratório e no desenvolvimento sexual e psicossocial (BRUNE; RENNER; TIEGS, 2015; THIELE et al, 2013).

No primeiro caso, evidências epidemiológicas e biológicas sugerem que distúrbios respiratórios de sibilância, como a asma, possuem relevante correlação com a exposição intrauterina ao paracetamol durante a gravidez devido à influência que esse medicamento possui na diminuição das defesas antioxidantes respiratórias pela

depleção das reservas de glutationa (GSH) no parênquima pulmonar, favorecendo, assim, a presença um estado pró-inflamatório nas vias aéreas. Esse fenômeno também desencadeia um estímulo ao aumento do fenótipo Th2 de linfócitos, o que contribui ainda mais para o surgimento de doenças atópicas, como a asma (MARTINEZ-GIMENO; GARCÍA-MARCOS, 2013; McCRAE et al., 2018; KANABAR, 2017).

Quanto a potenciais disfunções sexuais, Snijder e colaboradores (2012) estabeleceram, a partir de um estudo de coorte, uma maior prevalência de criptorquidia e hipospádia na população pediátrica exposta ao acetaminofeno durante a gestação. Ademais, Brandlistuen e outros (2013) investigaram diferenças comportamentais entre irmãos expostos a diferentes doses de paracetamol durante a gravidez, evidenciando distúrbios psicomotores e temperamentais em crianças de 3 anos de idade. Por fim, algumas publicações vêm dando maior ênfase a uma possível relação do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade e do autismo associado a transtorno hipercinético com o abuso do medicamento no período gestacional (ANDRADE, 2016). Vale ressaltar que tais achados ainda são focos frequentes de investigações e pesquisas para o reconhecimento dos mecanismos patológicos envolvidos e da real extensão dos danos provocados, pontos que ainda permanecem relativamente obscuros.

3.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da intoxicação por acetaminofeno ocorre a partir da análise da história clínica do paciente, da dose ingerida por este e dos resultados de exames laboratoriais (GARZÓN et al., 2018).

Em relação às doses tóxicas, conforme exposto anteriormente, a intoxicação aguda é prevista quando há a administração de mais de 7,5g de paracetamol no adulto ou quando crianças utilizam entre 150 e 200mg/kg da substância (FISHER; CURRY, 2019). Doses menores que essas, aplicadas em dias consecutivos, também podem provocar tal prejuízo, configurando um quadro crônico (LARSON, 2007).

Objetivando determinar o risco de hepatotoxicidade, deve-se realizar a mensuração dos níveis séricos do paracetamol no organismo entre 4 e 24 horas após a administração do medicamento. Em quadros de ingestões únicas de acetaminofeno, recomenda-se que essa concentração plasmática seja aplicada ao Nomograma de Rumack-Matthew. Tal nomograma é bastante útil nos casos de intoxicação aguda,

permitindo a avaliação da possibilidade de surgimento da hepatotoxicidade. Nesse cenário, um nível circulante de paracetamol de, por exemplo, $\leq 150 \mu\text{g/mL}$ 4 horas após consumo do medicamento e ausência de sintomas tóxicos é indicador de que a hepatotoxicidade é muito improvável, não demandando intervenção (FISHER; CURRY, 2019; COVISA, 2017).

Em condições onde não é possível mensurar há quanto tempo houve a administração de paracetamol ou quando esta ocorreu mais de uma vez, a intoxicação e respectivo acometimento hepático podem ser averiguados por intermédio de exames laboratoriais já mencionados, como dosagem sérica da alanina aminotransferase (ALT) e do aspartato aminotransferase (AST). Como pontuado anteriormente, na maioria dos casos, entre 24 e 36 duas horas após o início da intoxicação, os pacientes apresentam essas aminotransferases aumentadas, sendo o pico desses valores atingido após 72 horas da ingestão aguda de paracetamol, momento no qual pode haver uma concentração sérica de ALT e AST na faixa de 1000 U/L cada, determinando hepatotoxicidade (FISHER; CURRY, 2019; LARSON, 2007). Nos casos mais graves, os níveis séricos de bilirrubina e o tempo de protrombina também podem se encontrar elevados (FISHER; CURRY, 2019). De acordo com esses dados, medidas terapêuticas podem ser julgadas necessárias ou não.

3.6. TRATAMENTO

O tratamento da ingestão demasiada de acetaminofeno abrange, além da promoção de cuidados de suporte, a administração de N-acetilcisteína (NAC) por intermédio da via oral na dose de carga de 140 mg/kg seguida de 70 mg/kg, a cada 4 h, 17 vezes, totalizando 72 horas (FISHER; CURRY, 2019; DOYON; KLEIN-SCHWARTZ, 2009).

Outra alternativa é a ministrade NAC por via intravenosa em um curso de 21 horas. Nessa abordagem, 150mg/kg de NAC são administrados na primeira hora, seguida por 50 mg/kg durante 4 horas. Por fim, nas últimas 16 horas, 100 mg/kg de NAC são infundidos (FISHER; CURRY, 2019; DOYON; KLEIN-SCHWARTZ, 2009).

A eficácia e segurança de ambas as opções terapêuticas anteriores são semelhantes, de forma que a escolha depende, geralmente, das opções presentes em determinado centro de tratamento (FISHER; CURRY, 2019; DOYON; KLEIN-SCHWARTZ, 2009).

Ao longo do tratamento, os níveis de transaminases, bilirrubina e tempo de protrombina são acompanhados, assim como a concentração plasmática de paracetamol. Com a redução destes após o curso terapêutico, a aplicação de NAC pode ser suspensa. Contudo, pacientes que evoluem para uma insuficiência hepática irreversível e que mantém alterações como pH < 7,3; creatinina sérica > 2,6; encefalopatia hepática grau III ou IV; hipoglicemia e trombocitopenia são candidatos ao transplante de fígado (FISHER; CURRY; 2019; O'MALLEY, 2018).

Estudos apontam ainda que se a administração de NAC ocorrer até 10 horas após a ingestão do acetaminofeno, a probabilidade de o paciente desenvolver hepatotoxicidade, principal causa de óbito atrelada à intoxicação por paracetamol, é muito baixa (TSAL et al., 2005).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão narrativa possibilitou uma maior compreensão dos mecanismos que envolvem o metabolismo e a toxicidade do acetaminofeno, fatores epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos envolvidos, bem como, principalmente, os efeitos sistêmicos provocados pela intoxicação pelo fármaco em questão. Dentre tais efeitos, destacam-se a lesão e a disfunção hepática, renal, cardíaca, neurológica e o acometimento fetal, em casos de intoxicação durante a gravidez. Tendo em vista o fácil acesso e a larga utilização do acetaminofeno, bem como as implicações nocivas do seu uso irracional, urge a necessidade de que as informações relativas aos potenciais efeitos adversos da intoxicação por este fármaco sejam mais amplamente disseminadas. Nesse sentido, ações governamentais de esclarecimento, a exemplo de campanhas veiculadas nas mídias sociais, podem representar ferramentas úteis na minoração dos casos de intoxicação por acetaminofeno.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, Suneil; KHAZAEI, Babak. Acetaminophen toxicity. *Statpearls [internet]*, 2020.
- ANDRADE, Chittaranjan. Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. *The Journal of clinical psychiatry*, v. 77, n. 2, p. 152-154, 2016.

BRANDLISTUEN, Ragnhild Eek et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. **International journal of epidemiology**, v. 42, n. 6, p. 1702-1713, 2013.

BRASIL. Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan). Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/Intoxbr.def>> Acesso em 19 de jun. 2021.

BRUNE, K.; RENNER, B.; TIEGS, G. Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failures and false decisions. **European Journal of Pain**, v. 19, n. 7, p. 953-965, 2015.

BUNCHORNTAVAKUL, Chalermrat; REDDY, K. Rajender. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and acute liver failure. **Clinics in liver disease**, v. 22, n. 2, p. 325-346, 2018.

BUNCHORNTAVAKUL, Chalermrat; REDDY, K. Rajender. Acetaminophen-related hepatotoxicity. **Clinics in liver disease**, v. 17, n. 4, p. 587-607, 2013.

CAPARROTTA, Thomas M.; ANTOINE, Daniel J.; DEAR, James W. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 74, n. 2, p. 147-160, 2017.

CASTRO, Pedro Luís Pereira de. **Farmacocinética do paracetamol**. 2014. Tese de Doutorado. [sn].

CHIEW, Angela L.; DOMINGO, Genaro; BUCKLEY, Nicholas A.; STATHAKIS, Paul; RESS, Kirsty; ROBERTS, Darren M. Hepatotoxicity in a child following an accidental overdose of liquid paracetamol. **Clinical Toxicology**, [S.L.], v. 58, n. 11, p. 1063-1066, 18 fev. 2020.

CORDENAÇÃO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE: Manual de Toxicologia Clínica: Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. 1 ed. São Paulo, 2017.

DOYON, Suzanne; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Hepatotoxicity Despite Early Administration of IntravenousN-Acetylcysteine for Acute Acetaminophen Overdose. **Academic Emergency Medicine**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 34-39, jan. 2009.

FISHER, Erik S.; CURRY, Steven C. Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity. **Advances in Pharmacology**, v. 85, p. 263-272, 2019.

GARZÓN, Rafael Gustavo Castellanos; PERALTA, Elkin Rene Barrios; VELÁSQUEZ, Alberto Adolfo Vides; OLARTE, Maria Francisca. Actualización en la comprensión y manejo de la intoxicación por acetaminofén. **Universitas Médica**, [S.L.], v. 59, n. 4, p. 1-11, 19 out. 2018. Editorial Pontificia Universidad Javeriana.

GERALD FRANCIS O'MALLEY. Intoxicação por paracetamol. 2018. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/les%C3%B5es->

intoxica%C3%A7%C3%A3o/intoxica%C3%A7%C3%A3o/intoxica%C3%A7%C3%A3o/intoxica%C3%A7%C3%A3o-por-paracetamol. Acesso em: 12 jun. 2021.

GRAHAM, Garry G. et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. **Inflammopharmacology**, v. 21, n. 3, p. 201-232, 2013.

HU T., HUANG. W. Q., SUN H. Research progress of paracetamol liver toxicity. **Chinese Journal of Hepatology**, 29 (3): 279-283, 2021. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20191206 -00450.

KANABAR, Dipak J. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. **Inflammopharmacology**, v. 25, n. 1, p. 1-9, 2017.

KENNON-MCGILL, Stefanie; MCGILL, Mitchell R. Extrahepatic toxicity of acetaminophen: critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms. **Journal of clinical and translational research**, v. 3, n. 3, p. 297, 2018.

KHABAZIANZADEH, Fatemeh et al. Acetaminophen poisoning-induced heart injury: a case-based review. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 27, n. 2, p. 839-851, 2019.

LARSON, Anne M. Acetaminophen hepatotoxicity. **Clinics in liver disease**, v. 11, n. 3, p. 525-548, 2007.

LAVONAS, Eric J; FRIES, James F; FURST, Daniel e; ROTHMAN, Kenneth J; STERGACHIS, Andy; VAIDA, Allen J; ZELTERMAN, Daniel; REYNOLDS, Kate M; GREEN, Jody L; DART, Richard C. Comparative risks of non-prescription analgesics: a structured topic review and research priorities. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 11, n. 1, p. 33-44, 20 out. 2011.

LEE, William M. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity—isn't it time for APAP to go away? **Journal of hepatology**, v. 67, n. 6, p. 1324-1331, 2017.

MARTINEZ-GIMENO, Antonio; GARCÍA-MARCOS, Luis. The association between acetaminophen and asthma: should its pediatric use be banned? **Expert review of respiratory medicine**, v. 7, n. 2, p. 113-122, 2013.

MCCRAE, J. C. et al. Long-term adverse effects of paracetamol—a review. **British journal of clinical pharmacology**, v. 84, n. 10, p. 2218-2230, 2018.

MILESI-HALLÉ, Alessandra; ABDEL-RAHMAN, Susan M.; BROWN, Aliza; MCCULLOUGH, Sandra S.; LETZIG, Lynda; HINSON, Jack A.; JAMES, Laura P.. Indocyanine green clearance varies as a function of N-acetylcysteine treatment in a murine model of acetaminophen toxicity. **Chemico-Biological Interactions**, v. 189, n. 3, p. 222-229, fev. 2011.

MOREIRA, Joana Rita Mota. Intoxicações por paracetamol: Metabolismo, Mecanismos de Toxicidade e novas abordagens da terapêutica. 2016.

- NAIM, Samara; FERNANDEZ-MARRERO, Yuniel; BROT, Simone de; BACHMANN, Daniel; KAUFMANN, Thomas. Loss of BOK Has a Minor Impact on Acetaminophen Overdose-Induced Liver Damage in Mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 3281, 23 mar. 2021.
- NGUYEN, Geoffrey C.; SAM, Justina; THULUVATH, Paul J.. Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: a nationwide analysis. **Hepatology**, [S.L.], v. 48, n. 4, p. 1336-1341, 23 jul. 2008.
- PARK, B. Kevin; DEAR, James W.; ANTOINE, Daniel J. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. **BMJ clinical evidence**, v. 2015, 2015.
- PEREIRA, Miguel António Mendes. Mecanismo de Hepatotoxicidade do Paracetamol. 2018.
- ROTUNDO, Laura; PYRSOPOULOS, Nikolaos. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. **World journal of hepatology**, v. 12, n. 4, p. 125, 2020.
- SACCOMANO, Scott J. Acute acetaminophen toxicity in adults. **Nursing2020 Critical Care**, v. 14, n. 5, p. 10-17, 2019.
- SHAHEED, Christina Abdel; FERREIRA, Giovanni e; DMITRITCHENKO, Alissa; MCLACHLAN, Andrew J; DAY, Richard O; SARAGIOTTO, Bruno; LIN, Christine; LANGENDYK, Vicki; STANAWAY, Fiona; LATIMER, Jane. The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews. **Medical Journal of Australia**, v. 214, n. 7, p. 324-331, 30 mar. 2021.
- SHARMA, Chhaya V; MEHTA, Vivek. Paracetamol: mechanisms and updates. **Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain**, v. 14, n. 4, p. 153-158, ago. 2014.
- SIMKIN, S.; HAWTON, K.; KAPUR, N.; GUNNELL, D. What can be done to reduce mortality from paracetamol overdoses? A patient interview study. **Qjm**, [S.L.], v. 105, n. 1, p. 41-51, 19 ago. 2011.
- TSAI, Chu-Lin; CHANG, Wei-Tien; WENG, Te-I; FANG, Cheng-Chung; WALSON, Philip D. A patient-tailored N-acetylcysteine protocol for acute acetaminophen intoxication. **Clinical Therapeutics**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 336-341, mar. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.03.002>.
- SNIJDER, Claudia A. et al. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. **Human Reproduction**, v. 27, n. 4, p. 1191-1201, 2012.
- STINE, Jonathan G.; CHALASANI, Naga P. Drug hepatotoxicity: environmental factors. **Clinics in liver disease**, v. 21, n. 1, p. 103-113, 2017.

STOLLINGS, Joanna L.; WHEELER, Arthur P.; RICE, Todd W. Incidence and characterization of acute kidney injury after acetaminophen overdose. **Journal of critical care**, v. 35, p. 191-194, 2016.

THIELE, Kristin et al. Acetaminophen and pregnancy: short-and long-term consequences for mother and child. **Journal of reproductive immunology**, v. 97, n. 1, p. 128-139, 2013.

TIEGS, Gisa et al. New problems arising from old drugs: second-generation effects of acetaminophen. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 7, n. 5, p. 655-662, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO model list of essential medicines, 21st list. July 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06>. Acesso em: 18 jun. 2021.

YORGASON, Joshua G.; LUXFORD, William; KALINEC, Federico. Modelos in vitro e in vivo de ototoxicidade de fármacos: estudo dos mecanismos de um problema clínico. **Opinião de especialista sobre metabolismo e toxicologia de drogas**, v. 7, n. 12, pág. 1521-1534, 2011.

CAPÍTULO VIII

CONSEQUÊNCIAS DO USO PROLONGADO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-8

Larissa Ciarlini Varandas Sales¹

Karinne Da Silva Assunção¹

Raíssa Grangeiro de Oliveira¹

Davi Lopes Santos¹

Andressa Nogueira Cardoso¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) consistem em uma classe de fármacos que atuam bloqueando irreversivelmente a bomba de prótons das células parietais, impedindo a secreção de ácido no lúmen estomacal. São usados comumente para o tratamento de diversos distúrbios relacionados ao trato gastrointestinal (TGI), apresentando alta eficácia e segurança. Entretanto, seu uso a longo prazo não é isento de efeitos colaterais, sendo associado a problemas como o maior risco de doenças cardiovasculares, distúrbios nutricionais e maior susceptibilidade a fraturas. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi realizar uma pesquisa bibliográfica acerca dos potenciais riscos e consequências do uso dos inibidores da bomba de prótons a longo prazo. Para isso, foram conduzidas buscas de artigos científicos nas bases de dados *Science Direct*, *Medline*, *Web of Science* e *Embase*, tendo sido selecionados 25 artigos para composição dos resultados de acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos e com o objetivo da pesquisa. Verificou-se que o uso prolongado dos inibidores da bomba de prótons pode estar associado a alterações no próprio TGI, distúrbios nutricionais, maior comprometimento ósseo, aumento do risco cardiovascular, bem como a alterações cerebrais, renais e hepáticas. Diante disso, conclui-se que o uso de IBPs deve ser realizado de forma racional, levando em conta o tempo da terapia e a adequação de seu uso, sendo necessária reavaliação regular das condições de saúde do paciente em situações que requerem sua utilização de modo crônico.

Palavras-chave: Inibidores da bomba de prótons. Intoxicação. Efeitos adversos. Tratamento crônico.

1. INTRODUÇÃO

Presentes no fundo e no corpo do estômago, as glândulas oxínticas possuem as células parietais, que são responsáveis pela secreção de ácido clorídrico (HCl) e de fatores intrínsecos. Essas células da mucosa gástrica liberam ácido através da bomba de prótons H⁺ / K⁺ / ATPase após estimulação pela ligação de histamina, liberada pelas células cromafins, aos seus receptores H₂. A partir disso, os fármacos da classe inibidores de bombas de prótons (IBPs) atuam bloqueando irreversivelmente as bombas de prótons das células parietais, impedindo a secreção de ácido no lúmen estomacal. Consequentemente, estes fármacos são amplamente utilizados para tratamento da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), úlceras pépticas e na infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (PAZ et al., 2020; BRIGANTI et al., 2021; CHAMNIANSAWAT et al., 2021)

Os IBPs são administrados na sua forma lipofílica e inativa, capaz de atravessar a membrana celular e, em ambiente ácido, assumem sua forma ativa, que se liga irreversivelmente às bombas de prótons. Importantes fármacos para o tratamento de diversos distúrbios, como dispepsia e esôfago de Barrett, os IBPs substituíram a utilização dos bloqueadores de receptores H₂ em razão da sua maior eficácia e segurança. Assim, esses medicamentos revolucionaram o tratamento de doenças relacionadas ao excesso de ácido gástrico e tornaram-se uma das classes de fármacos mais prescritos do mundo, sendo comum sua utilização a longo prazo (CORSONELLO; LATTANZIO, 2019; ZHANG et al., 2020; BRIGANTI et al., 2021)

A inibição das bombas de prótons pelos IBPs garante alta eficácia desses fármacos, uma vez que são o alvo ideal para que haja a redução da produção dos ácidos no estômago, evitando certos desconfortos como a azia. No entanto, os ácidos estomacais também exercem importante papel na absorção de nutrientes, como cálcio, proteínas e vitamina B12, apontando um efeito negativo do uso prolongado desses medicamentos. Associado a isso, os IBPs são fármacos de fácil acesso, o que contribui para o uso indiscriminado. A partir desses fatores, estudos relatam possíveis riscos associados à administração a longo prazo dos IBPs, como aumentado risco de doenças cardiovasculares, comprometimento da função renal, distúrbios nutricionais, maior suscetibilidade a fraturas e infecções, atrofia da mucosa gástrica e alteração da flora

bacteriana do trato gastrointestinal (CORSONELLO; LATTANZIO, 2019; PAZ et al., 2020; BRIGANTI et al., 2021; CHAMNIANSAWAT et al., 2021)

Diante desse contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica acerca dos potenciais riscos e consequências do uso dos inibidores da bomba de prótons a longo prazo, por meio da identificação das consequências associadas diretamente ao uso prolongado destes fármacos.

2. METODOLOGIA

Para a produção deste capítulo, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica resultando em uma revisão narrativa de literatura, de caráter descritivo e qualitativo. As fontes de pesquisa utilizadas foram as bases de dados *Science direct*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via portal Pubmed; *Web of Science* e Embase, acessadas via Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - acesso CAFé (Comunidade Acadêmica Federada).

A estratégia de busca foi desenvolvida a partir da utilização dos seguintes descritores obtidos no *Medical Subject Headings* (MeSH): *Proton Pump Inhibitors, toxicity, long-term use*; e dos seus correspondentes no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Inibidores da Bomba de Prótons”, toxicidade e “uso contínuo”. Na Embase, utilizou-se os seguintes descritores Emtree: “*Proton Pump Inhibitors*”, *toxicity, long-term care*”. O operador booleano “AND” foi utilizado para associar os descritores na busca. Tanto descritores MeSH, quanto DeCS foram utilizados na *Web of Science*, visto que essa base de dados não possui vocabulário controlado próprio. A partir das combinações de descritores nas respectivas bases e da aplicação dos critérios de inclusão, inicialmente, foram recuperados 429 artigos (408 na *Science Direct*, 08 na MEDLINE, 04 na *Web of Science* e 10 na Embase) que pareciam atender à pergunta norteadora: “Quais são as consequências causadas pelo uso prolongado de medicamentos da classe dos inibidores da bomba de prótons”?

Após a leitura dos títulos e dos resumos, foram selecionados 33 artigos, dos quais foram excluídas 03 duplicatas, resultando em 30 estudos para a leitura na íntegra. Nesta última etapa, foram excluídos 06 artigos que não respondiam à pergunta norteadora. Outro artigo obtido a partir de outra fonte de pesquisa e que atendia aos critérios de

inclusão também foi utilizado, resultando, então, em 25 estudos para compor esta revisão de literatura.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. AÇÃO DOS INIBidores DA BOMBA DE PRÓTONS

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são medicamentos muito eficazes no tratamento e na prevenção de distúrbios relacionados à secreção de ácido gástrico, sendo utilizados amplamente para tratamento de doenças como o refluxo esofágico, úlceras gastroduodenais, síndrome de Zollinger-Ellison ou prevenção e tratamento de lesões gástricas induzidas por anti-inflamatórios não-esteroides (AINES) (PILKOVÁ, 2019). Os IBPs atuam inativando irreversivelmente a H⁺ / K⁺ / ATPase (bomba de prótons), um transportador da membrana das células parietais, o que aumenta o pH gástrico e diminui o volume total da secreção gástrica (KOLIMARALA; BEATTIE; BATRA, 2019. CAI et al., 2019). São exemplos de IBPs: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol (KÜNG; FÜRKNRANZ; WALOCHINIK, 2019).

Fisiologicamente, ao serem estimuladas, as células parietais secretam HCl através da H⁺ / K⁺ / ATPase da membrana canalicular. A partir da inativação seletiva e covalente com H⁺ / K⁺ / ATPase, mais especificamente da cisteína extracelular 813, os IBPs levam à importante inibição da secreção de ácido gástrico e desencadeiam alterações na microbiota local, levando à redução da diversidade bacteriana no TGI. Outro mecanismo utilizado por esses fármacos é o bloqueio da bomba de prótons nas células parietais, ativando a proteína de choque térmico (HSP70), e o fator transformador de crescimento beta (TGF-β), culminando no alívio dos sintomas e a cicatrização de úlceras pépticas (LAUDA-MAILLEN et al., 2019; PAZ et al., 2020).

Entretanto, o uso prolongado dos inibidores da bomba de prótons deve não é isento de riscos e de efeitos adversos, devendo sua administração, portanto, ser considerada cuidadosamente, levando em conta o tempo da terapia e a adequação de seu uso, sendo necessária reavaliação regular quanto a sua utilização crônica (NCHIMI et al., 2019; PILKOVÁ, 2019).

3.2. ALTERAÇÕES CAUSADAS NO TRATO GASTROINTESTINAL DEVIDO AO USO PROLONGADO DE INIBidores DA BOMBA DE PRÓTONS

A elevação do pH gástrico, tornando-o mais básico, pode resultar em hipergastrinemia, que tem efeitos promotores de crescimento em vários tipos de células epiteliais. A utilização prolongada de IBPs em adultos está relacionada à hiperplasia de células parietais e semelhantes à enterocromafina. Ademais, os IBPs também podem interferir na absorção da vitamina B12 ligada às proteínas da dieta pelo mecanismo de digestão proteolítica ativada por ácido, o que pode ser somado aos achados de Chamniansawat e colaboradores (2021), que destacam déficits absortivos de vitamina C, cálcio e, especialmente, no metabolismo de magnésio. Briganti et al, 2021, ainda aponta que o uso prolongado de IBPs está relacionado à baixa absorção de ferro (BRUYNE; ITO, 2017; NOVAK; ANDERLUH; PEITL, 2020)

A redução do ácido gástrico induzida por IBPs pode causar alterações na microbiota gastrointestinal, aumentando o risco de infecções no TGI, tanto em crianças quanto em adultos, favorecendo o crescimento excessivo da microbiota do estômago e do intestino delgado e aumentando assim o risco de infecções potencialmente perigosas, incluindo infecção por *Clostridium difficile* e pneumonia (BRUYNE; ITO, 2017). CORSONELLO; LATTANZIO, 2019). A terapia com omeprazol pode levar a essa alteração da microbiota do TGI, causando má absorção, infecções entéricas e lesões agudas ou crônicas no estômago. Isso acontece por causa do efeito compensatório em resposta à diminuição da produção de ácido, resultando na destruição das glândulas gástricas e hipergastrinemia sustentada (PAZ et al., 2020). Ademais, o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons, como omeprazol e pantoprazol pode estar associado a um risco aumentado de desenvolver câncer de estomago (ABRAMENKO et al., 2020).

O uso crônico de inibidores da bomba de prótons pode danificar a estrutura e função da junção estanque paracelular, podendo causar inflamação intestinal crônica e supressão da área de absorção. No estudo de Chamniansawat e colaboradores (2021), a injeção de 20 mg / kg / dia de omeprazol em ratos causou um aumento do pH gastrointestinal ao longo de um dia e 24 semanas de experimento. A investigação das alterações causadas mostrou atrofia das vilosidades e uma menor área de superfície de absorção no intestino delgado dos animais tratados com omeprazol. Além disso, a

injeção prolongada desse fármaco diminuiu significativamente os grânulos de secreção nas células de Paneth (células com função antibacteriana, antifúngica e antiviral) do duodeno, jejunio e íleo em comparação com o grupo controle correspondente. Uma vez que vários peptídeos antimicrobianos são empacotados em grânulos secretados pelas células de Paneth, uma diminuição na sua atividade secretora poderia levar à inflamação intestinal (CHAMNIANSAWAT et al., 2021).

Estudos caso-controle mostraram que existe uma relação inerente entre o uso de IBPs e colite microscópica (inflamação crônica do cólon se manifesta por alterações histológicas, porém tem uma apresentação normal ao endoscópio). Ademais, a incidência de diarreia secundária à Iansoprazol é de 3% a 8% em muitos casos; na maioria deles, interromper o IBP geralmente resolve a colite (HAMDEH; MICIC; HANAUER, 2020).

Ademais, para Acharya e Bajaj (2019), que avaliaram pacientes cirróticos, o desbalanço da microbiota do indivíduo pode levar a acometimentos do sistema imune, visto que na exposição constante a bactérias e produtos bacterianos, ocorre um processo inflamatório local, resultando no aumento da permeabilidade intestinal e geração de mediadores inflamatórios sistêmicos, provocando alterações funcionais do sistema imunológico, em especial a redução da atividade fagocítica e a hipofunção do sistema complemento e das células NKs e, assim, um desequilíbrio da microbiota, levando ao aumento das complicações oriundas do processo cirrótico. Assim, o uso de IBPs altera a capacidade funcional da microbiota em pacientes cirróticos de forma mais intensa em comparação com indivíduos saudáveis. Entretanto, também houve um aumento significativo na presença de Streptococcaceae após a terapia com IBPs em todos os grupos (pacientes cirróticos e não cirróticos). Acresça-se, ainda, que os autores analisaram a exposição contínua à etiologia da pré-cirrose, e concluiu que esse fenômeno leva a uma redução das espécies de bactérias benéficas, favorecendo a ocorrência de um crescimento rápido de bactérias patogênicas, como Enterobacteriaceae e Enterococcaceae. Além disso, o uso contínuo de fármacos da classe dos IBPs agrava ainda mais essa mudança na microbiota, por causa do aumento do pH gástrico.

3.3. OUTRAS ALTERAÇÕES SISTÊMICAS CAUSADAS PELO USO PROLONGADO DE INIBidores DA BOMBA DE PRÓTONS

O uso prolongado dos inibidores da bomba de prótons tem sido associado a diversas complicações sistêmicas, como o aumento do comprometimento ósseo, deficiência de vitaminas e minerais, sintomas cardiovasculares, alterações cerebrais, além de comprometimento renal e hepático. Já foi relatado, inclusive, que essa classe de fármacos tem a capacidade de causar danos cromossômicos, induzindo lesão ao DNA (HOWDEN et al., 2019; KOLIMALARA; BEATTIE; BATRA, 2019; PAZ et al., 2020).

Quanto ao comprometimento ósseo observado, achados sugerem que o uso de IBPs por um longo período tem efeitos inibitórios em células osteoclásticas e osteoblásticas humanas, comprometendo os mecanismos de reparo para microfraturas ósseas que ocorrem diariamente. Além disso, por aumentarem o pH gástrico, esses fármacos podem interferir na absorção de cálcio (a ionização de cálcio necessária para a absorção intestinal requer ambiente gástrico ácido), o que pode gerar um balanço negativo desse mineral no organismo, com consequente aumento da perda óssea. Ademais, ocorre hipergastrinemia promovida pelos IBPs, que pode aumentar a secreção de paratormônio e, dessa forma, promover osteoclastogênese e reabsorção óssea, bem como a hipomagnesemia a qual pode determinar o desequilíbrio entre os osteoblastos e osteoclastos, já que interfere na hidroxilação dos intermediários da vitamina D (BRUYNE; ITO, 2017; BRIGANTI et al., 2021).

Diante disso, torna-se claro que os prescritores devem avaliar cuidadosamente o risco de fraturas em pacientes que fazem uso contínuo de IBPs, sugerindo suplementação adequada de cálcio e de vitamina D, especialmente em indivíduos com alto risco preexistente de fraturas, sendo necessário considerar o uso de medicamentos antiosteoporóticos para controlar esse efeito aditivo (BRIGANTI et al., 2021).

O comprometimento na absorção de magnésio e cálcio, causando hipomagnesia grave e hipocalcemia em usuários a longo prazo de IBPs, especialmente relacionado ao uso de omeprazol, pode ser associado a quadros de vômitos, náuseas, diarreia, cãibras musculares e convulsões; estas, com frequência relativamente baixa (BRUYNE; ITO, 2017; PAZ et al., 2020). Outro mineral que tem seu metabolismo afetado é o ferro, uma vez que os inibidores da bomba de prótons inibem a ferroportina duodenal via

suprarregulação da hepcidina, causando, a longo prazo, anemia por deficiência de ferro (ABRAMENKO et al., 2020; HAMANO et al., 2020).

O uso de IBPs também tem sido associado à possibilidade de ocorrência de insuficiência cardíaca em pacientes com doença arterial coronariana, risco de infarto do miocárdio e aumento do risco cardiovascular. Este aumento do risco cardiovascular, relacionado em especial ao uso de omeprazol. Provavelmente deriva da interrupção da síntese de óxido nítrico, um fator vasorrelaxante crucial que regula a homeostase vascular. Ademais os IBPs podem afetar o sistema cardiovascular promovendo senescência endotelial acelerada e estresse oxidativo, causado especialmente pela hiperativação da xantina oxireductase (XOR), a qual tem a capacidade de produzir um número elevado de espécies reativas de oxigênio, o que contribui diretamente para a patogênese de doenças cardiovasculares (ABRAMENKO et al., 2020; NOGUEIRA et al., 2021).

A longo prazo, a utilização de IBPs foi associada com uma maior neuroexcitabilidade, tendo sido associado à ocorrência de convulsões. Estudo feito por Liang e colaboradores (2021) com indivíduos sem histórico de convulsões e epilepsia e em uso prolongado de inibidores da bomba de prótons demonstrou que esses se tornaram mais suscetíveis a eventos epilépticos e convulsivos. Segundo a pesquisa, isso pode ser associado aos efeitos diretos dos IBPs sobre o peptídeo beta amiloide e a proteína *tau* no cérebro, e aos efeitos indiretos desses fármacos sobre a adenosina trifosfatase de hidrogênio / potássio e pela produção de anormalidades sistêmicas. Além disso, os usuários de IBPs podem ter um microbioma intestinal menos saudável e isso também pode ser uma explicação para os eventos epilépticos, visto que o eixo cérebro-intestino-microbioma consiste em um suporte biológico para a prevenção desse evento.

Em estudo realizado por Zhang e colaboradores (2020), foi revelada uma relação entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de demência, sendo o risco 0,87 vezes maior em usuários de IBPs do que em não usuários. Esses fármacos podem causar deficiência de vitamina B12, fator que tem sido relacionado à disfunção cognitiva. Ademais, o uso de IBPs também pode afetar a cognição aumentando a deposição de beta amiloide no cérebro, o que está relacionado com a doença de Alzheimer, embora meta-análises recentes não confirmem esta correlação (ZHANG et al., 2020).

Foi verificado que lansoprazol, omeprazol e pantoprazol não são completamente estáveis e sofrem degradações espontâneas mesmo sob condições ambientais normais, com formação de 2-mercaptobenzimidazol, que não está presente na composição inicial e pode prejudicar a depuração renal e causar atrofia tubular e mineralização renal. Além disso, outros efeitos possíveis ocasionados com o uso dos IBPs sobre o sistema renal são a nefrite intersticial aguda e a doença renal crônica incidente, que tem sido relatada de forma consistente entre usuários desses fármacos (CORSONELLO; LATTANZIO, 2019). Ademais, o uso de IBPs tem sido relacionado como um agravante para a nefropatia diabética, uma vez que esses medicamentos inibem a autofagia que já está defeituosa nessa comorbidade, prejudicando as funções lisossomais em geral e seu poder de degradação (MOSTAFA et al., 2021). Somado a isso, o uso recorrente de IBPs também pode ser associado à nefrite intersticial aguda (NIA), sendo o risco de desenvolvimento dessa doença 5 vezes maior em usuários do que em não usuários. A hipótese é que esses fármacos e seus metabólitos se depositam no espaço intersticial dos túbulos renais, levando a uma resposta imune e subsequente dano renal. Portanto, o uso de inibidores da bomba de prótons deve ser considerado um fator potencial em todos os pacientes com NIA sem causa aparente (SHADDOCK; ANDERSON; BEYTH, 2020).

Possíveis alterações hepáticas associadas ao uso de IBPs podem estar relacionadas ao desenvolvimento de encefalopatia hepática (EH). Esta associação pode ser explicada pelo fato de que esses medicamentos, ao reduzirem a acidez do estômago, podem proporcionar um supercrescimento bacteriano intestinal e aumentar a translocação bacteriana, devido a sua influência no microbioma. Essa translocação, por sua vez, é uma das principais fontes de aumento dos níveis de TNF-alfa (citocina pró-inflamatória), que aumenta os níveis de inflamação sistêmica, por meio da qual se desenvolve a EH (JAFFE; LIM; JAKAB, 2020; LANG et al., 2020). Estudo realizado por Tsai e colaboradores (2017) também demonstrou a relação entre o uso de IBPs e o risco de desenvolvimento de EH, sendo esse efeito dose-dependente. Isso deve indicar a necessidade de os prescritores fazerem uma revisão completa da medicação e considerar a descontinuação do uso de IBPs se não houver indicação clínica ou benefício.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de IBPs acarreta várias alterações a nível gástrico, como aumento do pH e diminuição de secreção gástrica, modificando a microbiota do TGI. Em casos de emprego prolongado desse tipo de fármaco, além de consequências no trato gastrointestinal, há repercussões sistêmicas. No TGI, a utilização estendida de IBP está relacionada com a má absorção, alterações na microbiota gastrointestinal e danificações estruturais e funcionais na junção estanque paracelular, bem como risco aumentado de câncer de estômago e colite microscópica. Em níveis sistêmicos, tem-se o comprometimento ósseo, cardiovascular, cerebral, renal, hepático e genético. Assim, uma vez que estão relacionados a inúmeros riscos e efeitos adversos, sugere-se cuidado maior por parte dos profissionais médicos em prescrever IBP, devendo ser levado em consideração o tempo de terapia e a adequação de seu uso, fazendo-se imprescindível a reavaliação regular quanto a utilização crônica.

REFERÊNCIAS

- ABRAMENKO, Nikita et al. Spectroscopic study of in situ-formed metallocomplexes of proton pump inhibitors in water. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 97, n. 2, p. 305-314, 2021.
- ACHARYA, C.; BAJAJ, J. S. Chronic Liver Diseases and the Microbiome—Translating Our Knowledge of Gut Microbiota to Management of Chronic Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 160, n. 2, p. 556-572, 2021.
- ACHARYA, C.; BAJAJ, J. S. Altered Microbiome in Patients With Cirrhosis and Complications. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, v. 17, n. 2, p. 307-321, 2019.
- BRIGANTI, S. I. et al. Proton Pump Inhibitors and Fractures in Adults: A Critical Appraisal and Review of the Literature. **International Journal of Endocrinology**, v. 2021, 2021.
- BRUYNE, P. D.; ITO, S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. **Archives of Disease in Childhood**, v. 103, p. 78-82, 2018.
- CAI, Q. et al. A new strategy for extraction and depuration of pantoprazole in rat plasma: Vortex assisted dispersive micro-solid-phase extraction employing metal organic framework MIL-101 (Cr) as sorbent followed by dispersive liquid–liquid microextraction based on solidification of a floating organic droplet. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 172, p. 86-93, 2019.

- CHAMNIANSAWAT, S. et al. Ultrastructural intestinal mucosa change after prolonged inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in male rats. **Anatomical Science International**, v.96, p. 142–156, 2021.
- CORSONELLO, A.; LATTANZIO, F. Cardiovascular and non-cardiovascular concerns with proton pump inhibitors: Are they safe? **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 29, n. 6, p. 353-360, 2019.
- HAMANO, H. et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. **Toxicology letters**, v. 318, p. 86-91, 2020.
- HAMDEH, S.; MICIC, D.; HANAUER, S. Drug-induced colitis. Clinical **Gastroenterology and Hepatology**, p. 1-21, 2020.
- HOWDEN, C. W. et al. Controversies Around Measuring Drug Toxicity: US Food and Drug Administration and Gastrointestinal Perspectives. **Gastroenterology**, v. 158, n. 1, p. 22-27, 2020.
- JAFFE, A.; LIM, J. K.; JAKAB, S. S. Pathophysiology of hepatic encephalopathy. **Clinics in Liver Disease**, v. 24, n. 2, p. 175-188, 2020.
- KOLIMARALA, V.; BEATTIE, R. M.; BATRA, A. Gastro-oesophageal reflux in infancy. **Paediatrics and Child Health**, v. 29, n. 9, p. 377-383, 2019.
- KÜNG, E.; FÜRNKRANZ, U.; WALOCHNIK, J. Chemotherapeutic options for the treatment of human trichomoniasis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 53, n. 2, p. 116-127, 2019.
- LANG, S. et al. Intestinal Virome Signature Associated With Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 159, n. 5, p. 1839-1852, 2020.
- LAUDA-MAILLEN, M. et al. Treatment compliance with European guidelines and prognosis of Clostridium difficile infection according to age. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 49, n. 3, p. 173-179, 2019.
- LIANG, C. et al. The Risk of Epilepsy after Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy. **Seizure**, v. 87, p. 88-93, 2021.
- MOSTAFA, D. K. et al. Autophagy blockade mechanistically links proton pump inhibitors to worsened diabetic nephropathy and aborts the renoprotection of metformin/enalapril. **Life Sciences**, v. 265, p. 118818, 2021.
- NCHIMI, C. et al. PPI: an update on side effects, use in prevention and withdrawal strategy. **Revue Medicale Suisse**, v. 15, n. 661, p. 1551-1555, 2019.

- NOGUEIRA, R. C. et al. Omeprazole induces vascular remodeling by mechanisms involving xanthine oxidoreductase and matrix metalloproteinase activation. **Biochemical Pharmacology**, p. 114633, 2021.
- NOVAK, D.; ANDERLUH, M.; PEITL, P. K. CCK2R antagonists: from SAR to clinical trials. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 8, p. 1322-1336, 2020.
- PAZ, M. F. C. J. et al. Pharmacological effects and toxicogenetic impacts of omeprazole: genomic instability and cancer. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1-21, 2020.
- PILKOVÁ, A. Proton pump inhibitors from clinical pharmacists point of view. **Casopis lekaru českych**, v. 158, n. 7-8, p. 282-288, 2019.
- SHADDOCK, R.; ANDERSON, K. V.; BEYTH, R. Renal Repercussions of Medications. **Primary Care**, v. 47, n. 4, p. 691-702, 2020.
- TSAI, C. et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study. **Gastroenterology**, v. 152, n. 1, p. 134-141, 2017.
- ZHANG, Y. et al. Possible dementia risk of proton pump inhibitors and H2 receptor blockers use in the treatment of Helicobacter pylori: A meta-analysis study. **Medical Hypotheses**, v. 144, p. 109989, 2020.



CAPÍTULO IX

O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO, O SISTEMA RENAL E AS COMPLICAÇÕES DECORRENTES DO USO DE POLIFARMÁCIA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-9

Maria Caroline Pereira Araújo¹
Thaianne Gabrielle Santos Silva¹
Carlos Augusto de Souza Santos¹
Polyanna Trovão Leão¹
Júlia Farias de Melo¹
Pedro Henrique Passos Leão Madeira¹
Matheus da Cunha Moraes¹
José Lacerda Neto¹
Leilane Barbosa Licá¹
Bismarck Ascar Sauaia²

¹ Acadêmicos do Segundo Semestre do curso de Medicina, Equipe do Eixo Integrador II, Universidade Federal do Maranhão – UFMA

² Professor Dr. Pesquisador da Faculdade de Medicina, DEMED I. Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Tutor do Eixo integrador II e Coordenador do terceiro semestre.

RESUMO

É inquestionável que o processo natural de envelhecimento acarreta mudanças no padrão fisiológico do organismo. O sistema renal, em particular, tem redução da sua atividade de maneira significativa com o avanço da idade, e aliado a outros fatores como a polifarmácia pode promover e ou agravar a clínica médica do paciente idoso. O estudo tratou de uma revisão de literatura, baseada na análise de trabalhos publicados nas bases de dados PUBMED/MEDLINE, EMBASE, SCIELO e Google Acadêmico sobre polifarmácia e sua relação com a ocorrência de desordens renais no paciente idoso. Objetivando analisar os principais fatores clínicos, sociais e epidemiológicos relacionados a ocorrência de problemas renais decorrentes da polifarmácia, foi observado percentual significativo de idosos com uso de polifarmácia, condicionados pelo estado fisiológico natural que fragiliza o organismo, presença de morbidades como Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus demandando o uso simultâneo e a longo prazo de variados fármacos, resultando em interações medicamentosas ou reações adversas agravantes ao quadro clínico do indivíduo. Ademais, problemáticas sociais e epidemiológicas, como a baixa escolaridade, renda e o sexo, também impactam de maneira decisiva na evidência do uso de polifarmácia na pessoa idosa. Assim, concluímos que existe uma necessidade de estudos mais aprofundados voltados para a temática com ênfase na conscientização e procura de alternativas viáveis na redução do problema e melhora da qualidade de vida da pessoa idosa.

Palavras-chave: Polifarmácia. Idoso. Complicações Renais.



1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento não ocorre apenas de maneira cronológica, mas também a nível fisiológico, molecular, celular, de órgão e organismo com moduladores genéticos, epigenéticos e ambientais (KHAN et al., 2017).

Apesar do envelhecimento e seus efeitos deletérios associados serem um processo natural do desenvolvimento, alguns fatores, intrínsecos, como os aspectos genéticos, e extrínsecos, como a polifarmácia, e algumas comorbidades estão relacionados à suscetibilidade a complicações dos quadros de saúde e morte, pois indivíduos mais velhos são propensos a múltiplas morbidades (AGS, 2019).

O uso de múltiplos medicamentos, ou polifarmácia, é comum e crescente na prática clínica, principalmente em pessoas acima de 65 anos (NASCIMENTO et al., 2017).

Os medicamentos se comportam de modo diferente nos idosos, devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Se o uso de múltiplas drogas aumenta a incidência de efeitos colaterais e interações medicamentosas, o uso inadequado frequentemente provoca complicações graves (MERCADANTE, 2017).

Com o envelhecimento, os rins sofrem algumas alterações fisiológicas, há perda do tecido renal, especialmente após os 50 anos, essa modificação inicia-se no córtex, comprometendo a concentração urinária, alcançando os glomérulos, com agravo também na filtração renal (FREITAS et al., 2016).

Sendo a excreção renal, principal via de eliminação dos fármacos. O processo normal de avanço da idade afeta a função do órgão e como consequência promove mudanças fisiológicas consideráveis (MERCADANTE, 2017).

Analisando o acentuado comprometimento das funções renais em pacientes idosos por conta do uso de polifarmácia, o estudo objetivou discorrer os principais fatores epidemiológicos, sociais e clínicos relacionados à problemática.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura sobre os principais achados epidemiológicos, sociais e clínicos na relação uso de polifarmácia versus o envelhecimento e as complicações decorrentes do processo.

Os dados coletados compreendem um recorte temporal de 2001 a 2021 e foram obtidos por meio de consultas em bases de dados de referência, como SCIELO, Pubmed/MEDLINE, Embase e Google Acadêmico. A partir dos seguintes descritores MeSH (Medical Subject Headings) e seus correspondentes DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “Polifarmácia/Polypharmacy”, “Idosos/Aged”, “Nefropatias/Kidney Diseases”. A pesquisa incluiu artigos originais ou de revisão e capítulos de livro e livros didáticos com abordagens concernentes ao assunto.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Segundo Xavier et al (2019), os idosos são mais acometidos pelos efeitos deletérios, a nível renal, da polifarmácia do que as demais faixas etárias, pois o envelhecimento traz consigo mudanças físicas, psicológicas e sociais.

A incidência de prejuízos à função renal se mostra mais acentuada na população acima de 80 anos, estes que também são submetidos à prática da polifarmácia (MORAIS et al., 2021).

Alterações fisiológicas nos achados da pesquisa se dá em decorrência da utilização de medicações com grande potencial nefrotóxico, como os AINES, especialmente nos casos de cronicidade, de forma a interferir na taxa de filtração glomerular e no fluxo sanguíneo renal (RANG; DALE, 2016).

Idosos do sexo masculino tem maior incidência de perda da função renal em decorrência da polifarmácia, isso ocorre devido a mecanismos hormonais e hábitos de vida menos saudáveis, e do fato esclarecido onde homens buscam menos os serviços de saúde que as mulheres (MORAIS et al., 2021).

Apesar de maior prevalência do sexo feminino no uso de polifarmácia, o cenário destaca que as mulheres buscam mais o atendimento médico e possuem maior cuidado com sua saúde e com o envelhecimento, ainda assim estão sujeitas a nefropatias, sendo o atendimento imediato na identificação da clínica dos estágios iniciais, um aliado importante no diagnóstico precoce, tratamento e melhor prognóstico (CARRERO et al., 2018).

Sobre as disparidades de gênero é possível afirmar que:

“Um pouco paradoxalmente, parece haver uma preponderância de homens entre os pacientes que estão iniciando terapia de reposição (TRS); os efeitos protetores dos estrogênios em mulheres e / ou os efeitos da testosterona, juntamente com estilos de vida pouco saudáveis, podem causar a função renal diminuir mais rapidamente nos homens do que nas mulheres (CARRERO et al., 2018).”

Na Atenção Básica do Brasil, notou-se uma alta taxa de prescrição medicamentosa em idosos. Segundo os estudos de Nascimento et al (2017), 20% dos idosos faziam uso de 5 ou mais medicamentos regularmente. Além disso, notou-se uma forte relação da polifarmácia com a administração de Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI), tendo em vista uma falta de revisão e educação na prescrição na atenção primária. Dentre os MPI mais utilizados na atenção básica, estão os diuréticos de alça e anti-inflamatórios não esteroidais, que são medicamentos reconhecidamente nefrotóxicos, sobretudo em um indivíduo com idade elevada (NASCIMENTO et al., 2017; MAIA et al., 2020).

No que diz respeito às condições socioeconômicas e escolaridade, estudos limitados ressaltaram uma maior taxa de polimedicação e complicações renais em pacientes com menor renda e menor escolaridade. Ademais, foram encontradas relações entre a fragilidade do idoso e baixa autopercepção de saúde com o uso de vários medicamentos simultaneamente, e, consequentemente, a insuficiência renal. Os estudos não destacam as relações entre etnia e complicações renais por polifarmácia.

Segundo Nascimento et al (2017), as regiões norte e centro-oeste apresentaram menor uso de fármacos, enquanto as regiões sul e sudeste lideraram o ranking; e o número de pacientes polifármacos, com evidencia e relevância quando se trata dos usuários de planos de saúde, uma vez que existe uma maior acessibilidade a médicos especialistas e prescrições dissonantes. Outrossim, o uso de polifármacos apresentou proporção direta com os estados de regiões com maior IDH.

Marinho (2017) faz citação sobre a não precisão de dados científicos no que tange a incidência de insuficiência renal crônica no Brasil, e que a quantidade de pessoas em terapia dialítica é bem menor do que a população que deveria estar sendo tratada. Isso reforça a necessidade de expandir os serviços de saúde a fim de diagnosticar e assistir precocemente o paciente acometido de nefropatia.



3.2. ASPECTOS SOCIAIS

Sobre a questão social das complicações renais, assim como em outras patologias, existem fatores de risco associados devido a presença de grupos que apresentam maior predisposição e prevalência a serem acometidos por desordens renais. No Brasil, a estimativa é de que mais de dez milhões de pessoas tenham a doença, desses, 90 mil estão em diálise, número que cresceu mais de 100% nos últimos dez anos. (SBN, 2013).

O processo natural de senescência do organismo provoca alterações anatômicas e fisiológicas, tais como a diminuição da função renal e o risco aumentado para distúrbios urinários, como a insuficiência renal e infecções urinárias. No Brasil, mais de 25% das pessoas com diabetes tipo I e 5 a 10% dos portadores de diabetes tipo II desenvolvem insuficiência renal (SBN, 2013).

Quanto a questão da polifarmácia geriátrica, nos últimos anos esse quadro tem se tornado cada vez mais expressivo. Idosos representam um grupo normalmente possui elevado de índice de comorbidades, alto risco para prescrição de MPI e são mais suscetíveis à perda de doses ou erros de administração, o que compromete a adesão ao tratamento (NASCIMENTO, 2017).

Dentre os medicamentos mais utilizados pelo grupo polifarmácia, merece destaque para: amitriptilina, clonazepam, diazepam, fluoxetina e ibuprofeno, pertencentes à relação de MPI para uso em idosos, conforme critério Beers (NASCIMENTO, 2017).

3.3. ASPECTOS CLÍNICOS

Para compreender os aspectos clínicos relacionados às complicações renais decorrentes da polifarmácia em pacientes idosos é importante fazer uma análise das alterações fisiológicas e funcionais decorrentes do envelhecimento, bem como as complicações biológicas da terapia, que são potencializadas nessa faixa etária. Posto isso, é possível compreender de maneira mais clara e objetiva como o uso de vários medicamentos simultaneamente influencia na função renal dos idosos.

3.3.1. AS ALTERAÇÕES FUNCIONAIS DECORRENTES DO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é um processo fisiológico que ocorre durante a vida, caracterizado como processo natural no qual modificações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas designam um comprometimento da autonomia e adaptação do organismo diante do meio externo, que induz uma maior suscetibilidade ao indivíduo somado a uma maior vulnerabilidade à patologias. No homem, esse processo leva, no aspecto fisiológico, a perda de hemostasia, o que afeta o sistema imunológico. Isso pode acarretar condições patológicas como doenças infecciosas, autoimunes e neoplasias. Assim como o imune, outros sistemas podem ser prejudicados, destacando-se o sistema endócrino e neurológico (MACENA; HERMANO; COSTA, 2018).

3.3.1.1. MUDANÇAS NO SISTEMA URINÁRIO

Sabe-se que as unidades funcionais dos rins são os néfrons. Cada um deles é responsável por produzir um pouco de urina, excretar medicamentos e substâncias indesejáveis e ou tóxicas ao organismo. Cada rim humano, em idade jovem, tem cerca de 800 mil a 1 milhão dessas microscópicas estruturas, e é fundamental que haja o máximo de cuidados com essas estruturas a fim de não os danificar, uma vez que, destruídos, os rins não podem mais regenerá-los (GUYTON, 2017).

Todavia, por maior que seja a atenção, é consequência natural do envelhecimento a diminuição da quantidade desses minúsculos filtros com o avançar da idade. A partir dos 40 anos, o número de néfrons funcionais que decai em 10% a cada década; dessa forma, idosos com 80 anos, geralmente, apresentam 40% a menos da quantidade que pessoas com 40 anos. Além desse processo inexorável, os néfrons podem ter seu número ainda mais reduzido com doenças que causam lesões graves, sejam elas agudas ou crônicas (GUYTON, 2017).

É comum que idosos às doenças características da faixa etária como hipertensão e diabetes, comorbidades associadas a maior propensão de alterações da função renal e desenvolvimento de Doença Renal Crônica (DRC), podendo resultar, assim, em outras patologias não apenas relacionadas ao trato urinário, mas também às do sistema cardiovascular, por exemplo, uma vez que, como já citado acima, os rins desempenham importante papel no controle de toda a homeostasia corporal.

3.3.2. AS CONSEQUÊNCIAS BIOLÓGICAS DA POLIFARMÁCIA

É fato que a polifarmácia muitas vezes é necessária para que todas as condições clínicas do paciente recebam tratamento adequado e isso fica ainda mais evidente em idosos, devido à diversidade de complicações e perdas funcionais, em praticamente todos os sistemas, inerentes ao envelhecimento (AGS, 2019; SHI & KLOTZ, 2011; STADER et al., 2019).

É necessário maior atenção, tanto por parte dos profissionais, no que tange a prescrição de medicamentos, quanto pelos pacientes, considerando as consequências biológicas do uso simultâneo e continuado de medicamentos. A dialética apresentada entre o profissional e o paciente se origina de dois fatores intrínsecos: a polifarmácia com as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e Interações Medicamentosas (IM) (PRYBYS et al., 2002).

A polifarmácia aumenta o risco de RAM de três a quatro vezes e pode desencadear um conjunto de sintomas de doenças com alta prevalência na população idosa, então denominada de síndrome geriátrica, ou quadros de confusão mental, incontinências e aumento do risco a quedas (WILLIANS, 2002).

Na rotina do dia a dia da unidade hospitalar, o idoso apresenta de duas a seis receitas médicas, situação acompanhada do uso da automedicação na contenção dos sintomas de dor e constipação intestinal. Cassiani (2005) relata que o uso de seis ou mais medicamentos simultaneamente pode aumentar em até 100% o risco de interações medicamentosas graves e provocar efeitos adversos.

3.3.2.1. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

RAM é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas para prevenir e tratar em terapia uma doença ou para a modificação de funções fisiológicas (ANVISA, 2011).

Considerando às alterações fisiológicas decorrentes da idade, a população idosa apresenta riscos maiores de desenvolver reações adversas a medicamentos, por conta principalmente de alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, aumentando a probabilidade de internações hospitalares e os custos com a saúde (MCLEAN; LE COUTEUR, 2004).

Um estudo realizado em 2017 por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais, cujo objetivo era analisar como a RAM influenciava em internação hospitalar entre idosos, mostrou resultados alarmantes sobre essa questão. Os dados levantados mostraram que a varfarina e a digoxina foram os dois fármacos que mais contribuíram para internações por reações adversas, por conta do baixo índice terapêutico e das alterações farmacocinéticas decorrentes do envelhecimento. Além disso, os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular são considerados fatores de risco para a RAM, causando intoxicação digital, bradicardia e até distúrbios eletrolíticos no organismo. Os distúrbios eletrolíticos podem ser induzidos por diuréticos, com destaque para a hipercalemia durante o tratamento com espirotonolactona e hiponatremia relacionada ao uso de furosemida (REIS et al., 2017).

Para fármacos que atuam no sistema sanguíneo, os antiagregantes plaquetários e o anticoagulante varfarina mostraram, como principal reação adversa, hemorragia nos idosos (BOYOUUMI et al., 2014).

Considerando o antiagregante plaquetário ticlopidina foram evidenciados toxicidade acentuada para as células hepáticas, caracterizando sinal de alerta no uso do fármaco para o tratamento de idosos. Outras opções terapêuticas, como o clopidogrel e ácido acetilsalicílico, são mais seguras e eficazes (REIS et al., 2017).

Com relação ao sistema nervoso e ao sistema cardiovascular associados, os fármacos também podem causar efeitos indesejados em idosos (BUDNITZ et al., 2017).

Reis et al (2017) evidenciaram reações adversas cardiovasculares, alteração no intervalo QT e bloqueio atrioventricular induzidas principalmente por antipsicóticos e antidepressivos.

Outro fator comprovado como uma das principais causas para o uso da polifarmácia e que, quando se trata de RAM, também possui influência, são as comorbidades, com destaque para a diabetes, sendo a hiperglicemia em idosos induzida por corticosteróides de uso sistêmico, uma das principais reações adversas descritas. Nesse sentido, ressalta-se a importância do monitoramento da glicemia dos pacientes antes e depois da prescrição dos fármacos citados, para evitar danos e garantir uma farmacoterapia mais segura aos idosos (REIS et al., 2017).

3.3.2.2. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS (IM)

A interação medicamentosa ocorre quando um fármaco influencia a ação do outro (EGGER et al., 2003).

A gravidade, a prevalência e as consequências estão relacionadas a fatores como condições clínicas, número e características dos medicamentos. E quando se trata de idosos, a quantidade de fatores que influenciam e ou induzem interações medicamentosas aumenta ainda mais, sendo eles problemas visuais, auditivos e de memória, além das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas do organismo (SECOLI, 2010).

A IM está associada à polifarmácia, pois quanto maior a quantidade de medicamentos utilizados, maior será a probabilidade de interações entre eles (CRUCIOL; THOMSOM, 2006).

As RAM podem ser induzidas por IM. Por exemplo, a hipercalemia é uma das principais reações adversas quando os fármacos interagem, expondo o paciente, especialmente idoso ao risco de arritmias graves. O fato citado, impôs a atualização, partir de 2015, dos critérios de Beers, relacionados com a maior facilidade na escolha da medicação e na redução de eventos adversos, com destaque para a prescrição conjunta entre diuréticos poupadões de potássio e Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) o que provoca manifestação clínica de hipercalemia (AGS, 2015).

Muitos medicamentos utilizados por idosos, AntiInflamatórios Não Esteroidais (AINE), beta-bloqueadores, digoxina, antilipêmicos e depressores do sistema nervoso central são potencialmente interativos. Há ainda os indutores fenitoína, carbamazepina e, inibidores enzimáticos cimetidina e omeprazol, que frequentemente encontram-se envolvidos em IM (PRYBYS, 2002; DELAFUENTE, 2003; FIELD et al., 2007).

A amiodarona e a digoxina usadas por muitos idosos que apresentam doenças cardiovasculares podem interagir e causar, respectivamente, cardiotoxicidade e intoxicação digitálica. A terapia combinada dos AINE e diuréticos tiazídicos, bem como dos IECA e AINE, podem causar alteração da função renal, desequilíbrio eletrolítico, além de afetar a eficácia da terapia anti-hipertensiva (WOODWARD, 2003; WILLIANS, 2002).

As IM estão relacionadas com distúrbios de coagulação e aumento do risco de sangramento em idosos, sendo a principal a interação entre o ácido acetilsalicílico e a heparina, ambos frequentemente utilizados (VELOSO et al., 2017).

3.3.3. A POLIFARMÁCIA E A FUNÇÃO RENAL EM IDOSOS

3.3.3.1. O USO DA POLIFARMÁCIA PELA POPULAÇÃO IDOSA

Por ser uma faixa etária em que muitas doenças crônicas são comuns, a terceira idade apresenta um prevalente uso concomitante de muitos remédios a fim de tratar cada uma das patologias somado àqueles sem prescrição médica, prática bastante comum no Brasil, o que agrava ainda mais o risco de reação adversa. (MORAIS et al, 2021).

Morais et al (2021) fazem citação à Influência da polifarmácia e do uso de medicamentos inapropriados para idosos sobre a taxa de filtração glomerular. O estudo com amostragem de 1216 pacientes idosos acompanhados na Atenção Primária de Saúde (APS) com prontuário completo e informações sobre a Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) apontou a íntima relação entre a idade avançada e uso de polifarmácia com TFGe alterada, onde aqueles homens mais velhos, especificamente com 80 anos e mais-, submetidos à prática da polifarmácia, bem como utilizando MPI, apresentaram maiores chances de TFG alterada.

É verdadeira a relação entre a maior idade e a propensão à disfunção renal, com homens idosos na sua maioria, apresentando alteração na TFGe, como fator preponderante destacou-se o uso de muitos medicamentos num mesmo paciente. (MORAIS et al., 2021).

De Souza et al (2019), fazem citação à Polifarmácia como uma realidade na atenção primária do SUS, ficando evidente o grande consumo de fármacos que atuam no sistema nervoso central entre aqueles medicamentos usados na polifarmácia desses pacientes, estão o Clonazepam (11,2%) e Diazepam (7,4%), com aumento do risco de quedas e fraturas, devido ao comprometimento das funções motoras e psíquicas. Apesar de benzodiazepínicos, fármacos recomendados de primeira escolha para idosos, compõem a lista de medicamentos com mais incidência dos MPI (DE SOUZA et al., 2019).

Outra classe de fármacos com elevado número nos apontamentos de polifarmácia em idosos, estão os AINEs, destaque para Ácido Acetilsalicílico (26,5%), Ibuprofeno (9,7%), Dipirona (10,0%) e Paracetamol (8,7%). (NASCIMENTO et al., 2017).

Os AINEs são anti-inflamatórios que agem inibindo as enzimas cicloxigenases e suprimindo a síntese de Prostaglandinas (PGs). Como a homeostase renal depende da

ação das PGs, o mecanismo da maioria dos medicamentos desta classe pode induzir a diminuição da perfusão renal total, provocando redução da TFG, vasoconstrição renal, isquemia medular, podendo, em certas ocasiões, resultar em doença renal aguda, nefrite intersticial, síndrome nefrótica e necrose papilar renal (SILVA et al., 2014; UNGPRASERT et al., 2015).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a discussão do aspecto social, epidemiológico e clínico a respeito da influência da polifarmácia na função renal dos idosos, fica evidente que essa questão é bastante significante por vários aspectos, sendo o principal deles o aumento da população idosa no Brasil. Nesse sentido, os dados levantados demonstram que, numa tentativa de reverter ou retardar as complicações decorrentes do envelhecimento, surge a ideia errônea do uso de vários medicamentos de maneira simultânea e que essa realidade está intimamente relacionada a fatores socioeconômicos, sendo mais comum entre idosos de baixa renda e baixa escolaridade.

Além dos distúrbios clínicos inerentes ao envelhecimento, em especial alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como já exposto, ainda existe todo um contexto que dificulta a adoção de terapias medicamentosas adequadas, como a presença de comorbidades, característica dessa faixa etária, e o alto risco de reações adversas e interações medicamentosas. Indiscutivelmente, isso traz um alerta à saúde pública sobre a necessidade de se realizar abordagens terapêuticas com foco na saúde e segurança do paciente idoso, bem como abordagens individuais e acompanhamentos contínuos.

Portanto, é primordial que toda a rede de assistência aos idosos, desde o âmbito familiar ao âmbito hospitalar, bem como o laboratorial, seja instruída e capacitada, de acordo com as atribuições de cada um, da melhor maneira possível, com o objetivo de reduzir ou inibir eventos adversos, pois, em muitos casos, a polifarmácia é sim fundamental para manter a promover a saúde do idoso.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Reação Adversa à Medicamento. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Disponível em:

- <https://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/reacao-adversa-a-medicamento>. Acesso em 01 de julho de 2021.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL et al. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 4, p. 674-694, 2019.
- BUDNITZ, Daniel S. et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 21, p. 2002-2012, 2011.
- CASSIANI, Sílvia Helena De Bortoli. A segurança do paciente eo paradoxo no uso de medicamentos. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 58, n. 1, p. 95-99, 2005.
- CRUCIOL-SOUZA, Joice Mara; THOMSON, João Carlos. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. **J Pharm Pharm Sci**, v. 9, n. 3, p. 427-433, 2006.
- DE MELO XAVIER, Ana Luisa et al. Prevalência de polifarmácia em idosos de uma universidade aberta à maturidade.
- DE SOUZA, Daniele Karine et al. MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS PARA IDOSOS. In: **Anais do Congresso Nacional Universidade, EAD e Software Livre**.
- DELAFUENTE, Jeffrey C. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 48, n. 2, p. 133-143, 2003.
- Dia Mundial do Rim em 14/03/2013. **Sociedade Brasileira de Nefrologia**, 2013. Disponível em: <https://arquivos.sbn.org.br/pdf/release.pdf>. Acesso em 19 de junho de 2021.
- EGGER, Sabin S.; DREWE, Jürgen; SCHLIEGER, Raymond G. Potential drug–drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. **European journal of clinical pharmacology**, v. 58, n. 11, p. 773-778, 2003.
- FIELD, Terry S. et al. Adverse drug events resulting from patient errors in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 2, p. 271-276, 2007.
- FREITAS, Elizabete Viana de et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 4^a edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2016. Cap.14, p. 280
- GUYTON, A.C. e Hall J.E.– **Tratado de Fisiologia Médica**. Editora Elsevier. 13^a ed., 2017. Cap. 26, p. 972.
- KHAN, Sadiya S.; SINGER, Benjamin D.; VAUGHAN, Douglas E. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. **Aging cell**, v. 16, n. 4, p. 624-633, 2017.

- MACENA, Wagner Gonçalves; HERMANO, Lays Oliveira; COSTA, Tainah Cardoso. Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. **Revista Mosaicum**, n. 27, p. 223-238, 2018.
- MCLEAN, Allan J.; LE COUTEUR, David G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. **Pharmacological reviews**, v. 56, n. 2, p. 163-184, 2004.
- MERCADANTE, Ana Claudia Costa. Polifarmácia em idosos e a associação com doenças crônicas e perdas funcionais. 2017.
- MORAIS, Diego Bruno et al. Influência da polifarmácia e do uso de medicamentos inapropriados para idosos sobre a taxa de filtração glomerular. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e31810414239-e31810414239, 2021.
- NASCIMENTO, Renata Cristina Rezende Macedo do et al. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 19s, 2017.
- PRYBYS, Katherine. Polypharmacy in the elderly: Clinical challenges in emergency practice: Part 1: Overview, etiology, and drug interactions. **Emerg Med Rep**, v. 23, p. 145-153, 2002.
- Rang, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8a edição, 2016. **Farmacologia Clínica**. Fuchs, F.D.; Wannmacher, L. Editora Guanabara Koogan, 4a edição, 2010. Cap. 29, p. 757, 763 e 851.
- REIS, ADRIANO MAX MOREIRA et al. Reação adversa a medicamentos como fator contribuinte para a internação hospitalar de idosos. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 8, n. 3, 2017.
- SECOLI, Silvia Regina. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, p. 136-140, 2010.
- SHI, Shaojun; KLOTZ, Ulrich. Age-related changes in pharmacokinetics. **Current drug metabolism**, v. 12, n. 7, p. 601-610, 2011.
- STADER, Felix et al. Repository describing an aging population to inform physiologically based pharmacokinetic models considering anatomical, physiological, and biological age-dependent changes. **Clinical pharmacokinetics**, v. 58, n. 4, p. 483-501, 2019.
- VELOSO, Ronara Camila de Souza Groia et al. Fatores associados às interações medicamentosas em idosos internados em hospital de alta complexidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 17-26, 2019.
- WILLIAMS, Cynthia M. Using medications appropriately in older adults. **American Family Physician**, v. 66, n. 10, p. 1917, 2002.

WOODWARD, Michael C. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 33, n. 4, p. 323-328, 2003.



CAPÍTULO X

PERFIL DA AUTOMEDICAÇÃO E RISCOS DE INTOXICAÇÃO POR ANALGÉSICOS EM ADULTOS E IDOSOS NO BRASIL

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-10

Idervânia Silva do Nascimento¹

Analice Santos Luz¹

Lidilana de Castro¹

Samia Regina Rodrigues Sousa¹

Talitieli Vicente de Sousa¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Discente do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A automedicação é uma prática comum e um fenômeno complexo presente no Brasil e no mundo, relacionada com o contexto social, cultural, econômico e educacional. Trata-se do uso de medicamentos para o tratamento de sinais ou sintomas autorreconhecidos sem que estes medicamentos tenham sido prescritos por profissionais habilitados para este fim. A automedicação é vista pela Organização Mundial da Saúde como uma forma de autocuidado e há argumentos a favor da necessidade de aceitá-la, desde que os indivíduos sejam educados, para que haja uma utilização segura e responsável dos medicamentos. O presente estudo teve como objetivo conhecer o perfil da automedicação e o risco de intoxicação por analgésicos em adultos e idosos no Brasil. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados LILACS, SciELO, Medline e ScienceDirect para a seleção de artigos acerca da temática. Constatou-se que os analgésicos são a principal classe terapêutica consumida, sendo esse consumo mais prevalente entre mulheres adultas e idosas, que desempenham papel significativo na persistência da prática da automedicação no país. Tais medicamentos podem apresentar toxicidade e gerar efeitos tóxicos e reações adversas nos indivíduos, principalmente nos idosos, que são mais suscetíveis a essas reações. O conhecimento acerca destes aspectos pode contribuir positivamente para o desenvolvimento de ações e políticas públicas acerca dos benefícios e malefícios do uso indiscriminado dos analgésicos, com o fito de reverter o crescente uso desses medicamentos na automedicação, a intoxicação e as reações adversas causadas por eles.

Palavras-chave: Intoxicação medicamentosa. Automedicação. Analgésicos. Brasil.

1. INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos é essencial para o tratamento de muitas doenças, quando estes são utilizados da maneira correta e sob prescrição de um profissional. Entretanto, a prática da automedicação vem crescendo consideravelmente em todo o mundo. A automedicação é conceituada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como: “a seleção e o uso de medicamentos por indivíduos para tratar sinais ou sintomas autorreconhecidos, sem a prescrição do medicamento por um profissional médico ou odontólogo” (OMS, 1998, p. 9).

A utilização de medicação sem prescrição possui diversos riscos potenciais, como falhas na escolha do medicamento, possibilidade de interações medicamentosas com outros medicamentos já utilizados, falha na dosagem, via de administração incorreta, uso excessivamente prolongado, entre outros (OMS, 2000). Dessa forma, essa prática torna-se verdadeiramente um problema, em vista da possibilidade da ocorrência de intoxicações medicamentosas associadas a automedicação.

A prática da automedicação acontece em diferentes regiões do mundo. Estudos europeus, realizados nas zonas urbanas, demonstraram uma prevalência de automedicação que varia de 11% a 77% entre jovens. Já em países em desenvolvimento da Ásia e da África, investigações com adultos evidenciaram taxas de prevalência de automedicação entre 9% e 92% (GAMA; SECOLI, 2020). No Brasil, os dados não são diferentes, os estudos mostram que a prevalência da automedicação entre adultos e idosos fica entre 16% e 76% (GAMA; SECOLI, 2020; ARRAIS et al., 2016; ADRIANA; NOGUEIRA; BORJA-OLIVEIRA, 2018; SECOLI et al., 2014).

O processo de automedicação está bastante relacionado com a utilização de analgésicos, para alívio de dores em geral. A escolha por essa classe terapêutica pode ser decorrente da sua facilidade de acesso, devido a livre comercialização em farmácias e drogarias, além da abrangência de efeitos terapêuticos, representando um meio rápido e prático para a melhoria de sintomas ou sinais desconfortáveis (GAMA; SECOLI, 2020). Assim, os analgésicos são comumente encontrados nas residências brasileiras, por serem fármacos de fácil acesso utilizados para a redução de sintoma desconfortante. Entretanto, os analgésicos apresentam toxicidade, e “Isso ocorre porque não existe princípio ativo que seja tão específico para apenas alguma célula ou tecido do corpo

humano, sem causar efeitos nos outros órgãos e tecidos” (TAVEIRA; GUIMARÃES, 2014, p. 15).

Tendo em vista a constante ocorrência da automedicação no Brasil e no mundo, principalmente relacionada ao uso de analgésicos, esse estudo tem por objetivo conhecer os impactos decorrentes da utilização de analgésicos sem prescrição. Esse conhecimento pode contribuir positivamente para o desenvolvimento de ações e políticas públicas que mostrem os benefícios e malefícios do uso indiscriminado de analgésicos, buscando reverter o crescente uso desses medicamentos na automedicação e consequentemente as reações adversas e intoxicações causadas por eles.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi baseado em uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados LILACS, SciELO, Medline e ScienceDirect. Os descritores utilizados foram previamente consultados na base de descritores DeCS/MeSH, tendo sido utilizados os seguintes termos: “analgésicos”, “automedicação”, “toxicidade”, “Brasil”, “preparações farmacêuticas”, e seus correspondentes em inglês, combinados entre si através de operadores booleanos. Inicialmente, foram selecionados 51 artigos a partir da leitura dos títulos e dos resumos. Após leitura criteriosa dos artigos na íntegra, 17 artigos foram selecionados para compor esta revisão. Os critérios de inclusão foram: artigos científicos de revisão e originais, publicados em português, inglês ou espanhol, entre 2014 e 2021, disponíveis na íntegra e que respondessem à pergunta norteadora: “quais os impactos da intoxicação medicamentosa relacionada à automedicação por analgésicos em adultos e idosos no Brasil?”. Foram excluídos os artigos duplicados, os que não se enquadram no tema do estudo ou que versavam sobre a população pediátrica.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

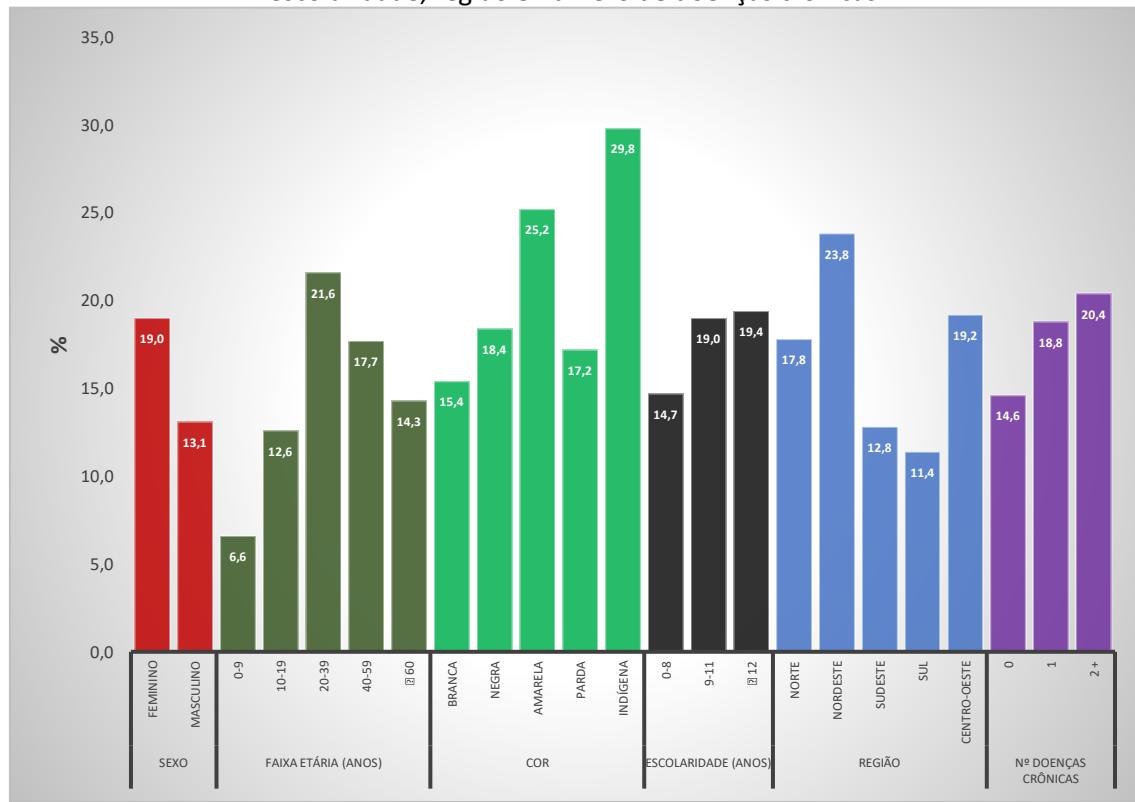
3.1. PERFIL DA AUTOMEDICAÇÃO NO BRASIL

A prática da automedicação é um hábito frequente entre os brasileiros. Segundo Arrais e colaboradores (2016), pelo menos 16,1% da população utiliza medicamentos sem orientação médica. No entanto, para entender melhor o perfil da automedicação

no país, é importante avaliar algumas variáveis de grande valor para o presente estudo, como sexo, faixa etária, cor, escolaridade, região e número de doenças crônicas. Os achados de Arrais e colaboradores (2016) foram organizados em forma de gráfico e estão demonstrados na Figura 1.

De acordo com a Figura 1, percebe-se uma maior prevalência de automedicação entre as mulheres (19%), fato ratificado no estudo de Secoli e colaboradores (2014), no qual o sexo feminino apresentou prevalência de 18,5%, enquanto o masculino 17,8%. Já ao avaliar a faixa etária, nota-se que 21,6% dos indivíduos entre 20 e 39 anos se automedicam, porcentagem superior à das demais idades. Ao analisar as outras variáveis, verifica-se que os indivíduos mais adeptos a automedicação são os indígenas (29,8%), de maior grau de instrução (19,4%), indivíduos da região nordeste (23,8%) e os que possuem duas ou mais doenças crônicas (20,4%).

Figura 1 - Prevalências da automedicação, segundo as variáveis sexo, faixa etária, cor, escolaridade, região e número de doenças crônicas.



Fonte: Autoria própria.

3.2. FATORES SOCIAIS QUE INFLUENCIAM O COMPORTAMENTO DE AUTOMEDICAÇÃO

A automedicação é um fenômeno bastante complexo que se relaciona com diversas circunstâncias sociais e cujos impactos são significativos para a saúde da população. A análise dos estudos selecionados evidenciou que a automedicação, em muitos casos, ocorre por iniciativa própria ou sob a influência de pessoas que não são médicos ou dentistas, profissionais habilitados para prescrever remédios, sendo exemplo disso um estudo realizado em comunidades ribeirinhas da Amazônia, em que 69,4% dos entrevistados relataram que se automedicaram por conta própria, e os outros 30,6% se automedicaram a partir da indicação de outras pessoas, sendo 14,5% balonistas e farmacêuticos, 8,1% vizinho, amigo ou parente, 4,7% profissionais da enfermagem e 3,3% agentes comunitários de saúde (GAMA; SECOLI, 2020). De maneira concordante, Domingues e colaboradores (2017), em um estudo conduzido no Distrito Federal com 1.820 participantes, verificaram que 66 participantes fizeram automedicação por iniciativa própria, enquanto 30 participantes relataram que se automedicaram após indicação de balonista de farmácia, amigos, vizinhos e familiares. Isso demonstra que a indicação de medicamentos por pessoas não habilitadas ainda é comum no Brasil, sendo um risco para a saúde pública, pois os usuários desses fármacos podem desenvolver intoxicações e efeitos adversos, uma vez que não apresentam conhecimento técnico sobre princípios ativos e dose adequada de cada medicação.

Gama e Secoli (2020) identificaram que em comunidades ribeirinhas da Amazônia, um dos fatores relacionados à automedicação era a dificuldade no deslocamento ao serviço de saúde localizado na zona urbana, longe da comunidade. Outra causa é a disponibilidade nas residências de caixinhas com medicações de baixo custo que agem terapeuticamente de forma abrangente, como analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. Além disso, atividades laborais que exigiam grandes esforços físicos, como pesca e agricultura, também influenciaram as pessoas a se automedicaram.

Outro aspecto relacionado à automedicação é a compra de fármacos prescritos em receitas antigas. Segundo Iuras e colaboradores (2016), em uma pesquisa com estudantes universitários do Amazonas, 51% dos participantes que se automedicaram,

compraram medicamentos prescritos em receitas antigas, das quais 74% eram receitas próprias e 26% eram receitas de outrem, e os outros 49% se automedicaram sem receitas médicas antigas. Corroborando com esses dados, Santos e colaboradores (2018), em pesquisa conduzida com idosos, demonstraram que 67,1% dos entrevistados praticavam automedicação com remédios prescritos anteriormente para sintomatologia semelhante às sentidas naquele momento, acreditando que essa prática seria mais segura.

Os idosos desempenham um papel significativo na persistência da prática da automedicação no Brasil. Aspectos como o idoso não ter companhia em casa, ser influenciado por propagandas midiáticas que evidenciam de forma expressiva os benefícios de determinado remédio em detrimento de seus possíveis efeitos adversos, além da dificuldade em ler as informações contidas nos rótulos e nas bulas das medicações e venda de remédios com quantidades superiores às prescritas em receitas, fazem com que as pessoas da terceira idade estejam mais suscetíveis a se automedicarem (SECOLI et al., 2014).

Ademais, a escassez de informações sobre os possíveis efeitos adversos dos fármacos constitui outro fator para que a automedicação seja uma prática comum. Em um estudo realizado no Paquistão, de 1000 participantes, somente 11% sabiam que a aspirina aumenta a probabilidade de ocorrência de sangramentos, 28% sabiam da hepatotoxicidade do paracetamol e 14% não conhecia os efeitos adversos do uso dos AINES em quadros de dengue (ZAMIR; NADEEM, 2016).

3.3. CONDIÇÕES CLÍNICAS QUE AUMENTAM A OCORRÊNCIA DA AUTOMEDICAÇÃO

De acordo com Arrais e colaboradores (2016), a automedicação com dipirona e paracetamol é uma prática comum para tratar sinais e sintomas de doenças agudas e limitadas, as quais, na maioria das vezes, estão relacionadas a tensões, estresse e pouca qualidade de vida. De forma semelhante, o estudo conduzido por Iuras e colaboradores (2016) evidenciou que 37% dos participantes responderam que se automedicaram para tratar cefaleia, 12% para tratar dor de garganta, 9% sintomas gripais e outras dores sistêmicas, 7% cólicas, 5% febre e mialgia, 5% inflamações, 3% dores no estômago e 9% sinais e sintomas diversos. Destaca-se ainda uma associação significativa entre o sexo

feminino e a automedicação, devido, principalmente, a condições inerentes ao período menstrual, como cefaleia, enxaqueca, mialgia, o que pode tornar esse grupo mais suscetível a consumir analgésicos e relaxantes musculares sem prescrição médica (ARRAIS et al., 2016).

O comportamento de automedicação em idosos relaciona-se principalmente com quadros de mialgia, artralgia, cefaleia, gripes, resfriados, além de constipação, má digestão e espasmos musculares que ocasionam dores nesses indivíduos (SANTOS; NOGUEIRA; BORJA-OLIVEIRA, 2018; OLIVEIRA et al., 2018; SECOLI et al., 2014). A polifarmácia também influencia a automedicação em idosos, como evidenciado em pesquisa publicada por Romano-Lieber e colaboradores (2018), em que dos 1.258 idosos participantes, cerca de 33% utilizavam polifarmácia, sendo mais comum entre as mulheres (36,6%) do que entre homens (26,9%), com maior frequência em idosos com mais de 75 anos (41,3%), seguido dos idosos na faixa etária de 60 a 74 anos (30,1%).

Quadros de envenenamento fatal e não fatal e de autoenvenenamento também são relevantes preditores que influenciam o comportamento da automedicação, sendo essa uma associação bastante perigosa. Segundo Mathias e colaboradores (2017), em um estudo transversal com dados secundários obtidos em um Centro de Informações Toxicológicas de Londrina, cerca de 53,1% dos casos de intoxicação medicamentosa envolveram tentativas de suicídio e 35,1% eventos accidentais. Na Finlândia, os analgésicos opioides, como dextropropoxifeno, oxicodona, tramadol, fentanil, morfina dentre outros, estão bastante relacionados a quadros de intoxicação fatal devido ao uso de vários fármacos concomitantemente, tendo ocorrido 501 mortes em 2005, 636 em 2009 e 476 em 2013 em decorrência dessa prática (OJANPERÄ et al., 2016). De acordo com Hawton e colaboradores (2019), no Reino Unido, dos 1462 suicídios registrados causados por somente uma droga, o paracetamol foi o analgésico mais relacionado, devido, provavelmente, ao fácil acesso a esse fármaco, porém overdoses por dihidrocodeína e tramadol também apresentaram elevada mortalidade.

3.4. MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS NA AUTOMEDICAÇÃO

Dentre os estudos analisados, a classe de medicamentos mais utilizada foi a de analgésicos. Dos 17 estudos, em 8 (47 %) os analgésicos foram a principal classe terapêutica consumida (ARRAIS et al., 2016; GAMA e SECOLI, 2020; HAWTON et al.,

2019; DOMINGUES et al., 2017; IURAS et al., 2016; OJANPERÄ; KRIIKKU; VUORI, 2016; ROGOZEA et al., 2020; ADRIANA; NOGUEIRA; BORJA-OLIVEIRA, 2018). Isso se dá pela facilidade de aquisição desse grupo de medicamentos, além da sua abrangência de efeitos terapêuticos. Os analgésicos mais utilizados foram a dipirona sódica e o paracetamol, sendo esses não opioides (ARRAIS et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2018; HOYER et al., 2017; GAMA e SECOLI, 2020; HAWTON et al., 2019; DOMINGUES et al., 2017; ROGOZEA et al., 2020; ADRIANA; NOGUEIRA; BORJA-OLIVEIRA, 2018). Dentre os analgésicos opioides, o estudo de Ojanpera, Kriikku e Vuori (2016) relatou uma prevalência do uso de metadona, dextropropoxifeno, oxicodona, tramadol, morfina, fentanil e codeína, que, inclusive, foram classificados pelo autor com alto índice de toxicidade fatal.

Entretanto, o estudo de Oliveira e colaboradores (2018) elencou que os relaxantes musculares foram a classe mais utilizada para a automedicação, sendo seguida pelos analgésicos. Já no estudo de Mathias, Guidoni e Girotto (2019) os anticonvulsivantes, sedativos e hipnóticos foram a classe utilizada com maior prevalência para a automedicação. No estudo de Zamir e Nandeem (2016) o ácido mefenâmico, um antiinflamatório não esteroidal, foi o medicamento mais utilizado pelos respondentes na realização de automedicação, sendo seguido pelo paracetamol.

Como se observa na tabela 1, as outras classes medicamentosas citadas para a automedicação foram: antiinflamatórios, citado em 4 estudos (23,5%), relaxante muscular, 3(17,6%); antirreumáticos, 2 (11,7%); polivitamínicos, 2 (11,7%); antibióticos, 2 (11,7%); hormônios sexuais, 1 (5,8%) e a anticonvulsivantes, sedativos ou hipnóticos, 1(5,8%) (ARRAIS et al., 2016; DOMINGUES et al., 2017; IURAS et al., 2016; MATHIAS; GUIDONI; GIOTTO, 2019; OLIVEIRA et al., 2018; SECOLI et al., 2014; GAMA e SECOLI, 2020).

Dentre os antiinflamatórios, os estudos citaram o uso de diclofenaco, frequentemente. Entre os antibióticos prevaleceu o uso de amoxicilina e tetraciclina. Fluoxetina e amitriptilina foram os antidepressivos citados para uso na automedicação (GAMA e SECOLI, 2020; DOMINGUES et al., 2017; SOUSA et al., 2018). Fármacos de outras classes não foram ressaltados nos estudos.

Tabela 1 – Classes de medicamentos citados nos estudos analisados.

Classe medicamentosa	Frequência absoluta	Frequência relativa
Analgésicos	8	47%
Antiinflamatório	4	23,5%
Relaxante muscular	3	17,6%
Antirreumáticos	2	11,7%
Polivitamínicos	2	11,7%
Antibióticos	2	11,7%
Hormônios sexuais	1	5,8%
Anticonvulsivantes, sedativos ou hipnóticos	1	5,8%

Fonte: Autoria própria.

3.5. AS CONSEQUÊNCIAS DA AUTOMEDICAÇÃO E EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

Os medicamentos exercem papel fundamental no processo de cuidar das pessoas, sejam as doentes, sejam as que se beneficiam pelo seu poder preventivo ou para fins de diagnóstico; contudo, também são potenciais causadores de eventos indesejáveis (Sousa et al., 2017). A OMS define evento adverso a medicamentos (EAM) como: “qualquer ocorrência médica indesejável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação causal com este tratamento” (OMS, 2002, p. 34).

A automedicação, se realizada de forma irresponsável, pode ser considerada, segundo os estudos de Secoli et al., (2014), uma prática potencialmente nociva à saúde e um problema associado aos medicamentos, principalmente em idosos, pois, sem a avaliação e orientação criteriosa de um profissional habilitado, os indivíduos estariam mais expostos a ocorrência de reações adversas, ao aparecimento de sintomas inespecíficos e ao agravamento das condições de saúde preexistentes ao uso do fármaco.

Segundo Iuras et al., (2016), o ato de se automedicar é potencialmente prejudicial à saúde individual e coletiva, pois mesmo os medicamentos de venda livre, considerados simples e sem efeitos colaterais, podem causar reação de hipersensibilidade, intoxicações, hemorragias digestivas, dependência, entre outros. Além disso, a automedicação pode mascarar vários sintomas de diversas doenças e atrasar o diagnóstico de enfermidades graves (IURAS et al., 2016; SECOLI et al., 2014).

No estudo feito por Sousa et al., (2017), os efeitos adversos dos medicamentos estão associados ao aumento da morbimortalidade entre pacientes e, também, ocasionam gastos desnecessários ao sistema de saúde, causando, assim, impacto negativo no âmbito clínico, humanístico e econômico.

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES) são muito utilizados para alívio das dores. Entretanto, seu uso crônico em primeira linha de tratamento, está associado a um maior risco de sangramentos gastrintestinais ou úlceras pépticas (OLIVEIRA et al., 2018). O estudo de Sousa et al., (2017), aponta que os AINES têm importantes restrições de uso. Para os idosos, por exemplo, há possibilidade de riscos gastrintestinais, renais, cardiovasculares e interações com medicamentos, como paracetamol, anti-hipertensivos e inibidores seletivos da receptação de serotonina. Em um estudo realizado por Oliveira et al., (2018), os AINES foram os mais citados na interação medicamentosa, onde das 11 interações mais frequentes com AINES, 5 geram maior risco para desenvolvimento de sangramento.

Os efeitos tóxicos dos analgésicos e dos AINES podem ser observados na geração de distúrbios gastrintestinais, reações alérgicas, efeitos renais e hepáticos (HOYER et al., 2017; ZAMIR E NADEEM, 2016). Além disso, outros estudos, como o de Arrais e colaboradores (2016), tem falado acerca da ação dos AINES nos testículos e nos níveis de testosterona. Sugere-se que a inibição da prostaglandina pelos AINES pode elevar a produção de testosterona no nível gonadal e elevar seus níveis.

Os órgãos/sistemas afetados pelos EAM, de acordo com Sousa e colaboradores (2017) causaram distúrbios especialmente no sistema gastrintestinal (36,9%), seguido por distúrbios psiquiátricos (18,7%), do estado geral (13,1%) e do sistema nervoso central e periférico (9%), sendo a sonolência (12,5%), a dor epigástrica (10,5%) e a náusea (6,8%) os efeitos adversos a medicamentos mais referidos.

Em casos de uso crônico de paracetamol ou envenenamento agudo por esse fármaco, o acúmulo de ácido piroglutâmico, intermediário relevante para a síntese de glutationa, pode ocasionar acidose metabólica. São fatores de risco para essa condição: malnutrição, sexo feminino, alcoolismo crônico, gravidez, insuficiência renal, doenças hepáticas, anticonvulsivantes (vigabatrina), infecção e o uso de antibióticos (netilmicina, flucloxacilina, ciprofloxacina). É importante lembrar que esse quadro não envolve apenas o uso de paracetamol, mas, sobretudo, a associação com os fatores de risco

citados. Caso não haja tratamento específico, o uso do medicamento deve ser interrompido, havendo bom prognóstico nessas condições e sendo um quadro reversível caso as medidas adequadas sejam providenciadas de imediato (TCHOUGANG, 2018).

Além disso, os relaxantes musculares, classe de medicamento bastante utilizada pelos idosos para reduzir espasmos musculares dolorosos, também podem gerar efeitos colinérgicos, sedação e, como consequência, maior risco de fraturas, segundo Oliveira et al., (2018).

Outra consequência do uso inapropriado da automedicação seria, de acordo com Romano-Lieber e colaboradores (2014), o aumento de hospitalizações e da mortalidade. Os estudos de Oliveira et al., (2018) e de Hoyer et al., (2017) mostram que cerca de 37% das internações envolvendo idosos no Brasil estavam relacionadas a analgésicos, antitérmicos e antirreumáticos não-opiáceos. Uma pesquisa realizada por Mathias et al., (2017) em um Centro de Informações Toxicológicas, obteve dados semelhantes ao estudo realizado por Oliveira e colaboradores (2018), mostrando que 31,4% da amostra de pacientes com EAM necessitam de internação hospitalar.

3.6. AUTOMEDICAÇÃO: UMA FORMA DE AUTOCUIDADO

A automedicação é uma prática comum e presente no mundo todo e se refere ao uso de qualquer medicamento sem prescrição médica. É influenciada pelo contexto sociocultural, pelo nível econômico e educacional das pessoas e pela dificuldade de acesso aos serviços básicos de saúde e ao profissional responsável pela prescrição do medicamento (IURAS et al., 2016; REGOZEA et al., 2020; ZAMIR e NADEM, 2016).

Apesar de a automedicação ser um tema preocupante nas comunidades médica, odontológica e farmacêutica no mundo, e que estas equipes tendam a acreditar que ninguém deve ter o direito de se automedicar, a automedicação também costuma ser vista como um direito humano e como uma forma de autocuidado e há argumentos a favor da necessidade de aceitá-la (IURAS et al., 2016; REGOZEA et al., 2020).

A OMS considera a automedicação uma forma de administração de medicamentos que não requerem receita especializada, uma forma de autocuidado e uma necessidade, como função complementar ao tratamento de diversas doenças, principalmente em países subdesenvolvidos, onde o sistema de saúde é precário. Em

decorrência disso, publicou diretrizes para a utilização segura e responsável de medicamentos que podem ser empregados na automedicação, desde que os medicamentos sejam confiáveis, eficazes, seguros e de fácil administração pelo próprio indivíduo. Assim, no caso de medicamentos não sujeitos a receita, todas as informações necessárias para permitir o uso seguro e eficaz devem provir do material de rotulagem, de textos de informações do paciente, da experiência pessoal anterior do indivíduo, de várias fontes de informação na mídia, de publicidade e de aconselhamento dado por profissionais de saúde, em particular o farmacêutico.

Ademais, a OMS afirma que há um reconhecimento geral de que o autocuidado é o recurso principal de qualquer sistema de saúde e que as pessoas já tratam de suas doenças sem consultar um médico ou um farmacêutico e que a automedicação traz benefícios sociais e econômicos. Entretanto, o farmacêutico, cujo papel tem mudado nas últimas décadas, pode desempenhar um papel fundamental em ajudar as pessoas a fazerem escolhas informadas sobre o autocuidado e no fornecimento de interpretação das informações disponíveis.

Regozea et al., (2020) afirmam que é necessário compreender o papel fundamental da automedicação nos casos de doenças menores e aceitá-la como forma viável de garantir a saúde e que isso não pode ser feito sem educar os indivíduos. Por isso, é necessário educar cada indivíduo para que ele saiba reconhecer a sua condição clínica e, portanto, ser capaz de avaliar em que medida a automedicação é eficaz e suficiente, para que possa ser utilizada caso existam, por exemplo, barreiras financeiras.

Ainda de acordo com Regozea e colaboradores (2020), a automedicação costuma ser vista como uma forma de autocuidado, como um aumento no grau de independência do paciente, expressando seu direito de decisão. Nesse contexto, o farmacêutico desempenha papel importante por não ser um mero distribuidor de medicamentos, mas por estar envolvido no processo de educação de quem opta pela automedicação. O profissional tem o papel de intervir para reduzir a supermedicação, que ocorre quando os medicamentos são autoadministrados em excesso, sem a devida justificativa clínica.

O risco de supermedicação é encontrado independentemente da idade. Porém, os efeitos nos idosos são ampliados por patologias associadas, pois esta população é mais vulnerável aos efeitos dos medicamentos devido a alterações farmacocinéticas e

farmacodinâmicas decorrentes do envelhecimento (REGOZEA et al., 2020; ROMANO-LIEBER, 2018). Além disso, Secoli et al., (2014) afirmam que o próprio idoso é o principal responsável pela indicação da automedicação e que isso é sugestivo da busca pelo autocuidado a fim de estabelecer e manter a própria saúde. Outrossim, Oliveira e colaboradores (2018) afirmam que, mesmo dipirona e paracetamol sendo considerados seguros para idosos, ainda há riscos quanto ao seu uso indiscriminado e sem orientação de profissional de saúde. De acordo com Arrais et al., (2016), os analgésicos, antitérmicos e antirreumáticos não opióceos são os responsáveis por 37% das internações de idosos por autointoxicação no Brasil. Diante disso, o farmacêutico também tem a função de avaliar a relação risco-benefício de um medicamento e informar ao indivíduo que optou por comprar medicamentos nesse aspecto (REGOZEA et al., 2020).

Ao abordar o problema do ponto de vista da saúde pública, observa-se que, sob uma perspectiva positiva, a automedicação ajuda a reduzir o número de pacientes que comparecem às unidades médicas por pequenos problemas de saúde. Além disso, considerando as situações em que o tempo de espera no pronto-socorro às vezes é bastante longo, o fato de proibir a automedicação pode causar grandes transtornos no sistema de saúde ao aumentar o tempo real de espera (REGOZEA et al., 2020).

De acordo com Gama e colaboradores (2020), diante da dificuldade de acesso aos serviços básicos de saúde, destaca-se a dinâmica de vida da população ribeirinha, no Amazonas, que contribui para o entendimento da prática de automedicação, elevada entre os ribeirinhos, como estratégia de autocuidado possível em um contexto em que há limitações, sobretudo de natureza geográfica.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De concordância com os dados apresentados e discutidos, a presente revisão de literatura permitiu compreender o perfil da automedicação no Brasil, em que apresentou maior prevalência entre as mulheres em idade adulta. Observou-se, também, que os fatores sociais que mais influenciam tal comportamento são a indicação do balconista da farmácia, vizinhos, amigos e familiares. Identificou-se que as condições clínicas que aumentam a ocorrência da utilização de medicamentos sem prescrição, especialmente os analgésicos, são as doenças agudas e limitadas, relacionadas a

tensões, estresse e pouca qualidade de vida. Ademais, evidenciou-se que os analgésicos são os medicamentos mais utilizados na automedicação, devido a facilidade de aquisição e a abrangência de seus efeitos terapêuticos.

Além disso, verificou-se que o uso de medicamentos sem orientação profissional pode acarretar diversos eventos tóxicos e adversos, como distúrbios gastrointestinais, renais e hepáticos, além de reações alérgicas e, em casos mais extremos, morte.

Em contraponto, alguns estudos mostraram que a automedicação também costuma ser vista como um direito humano e como uma forma de autocuidado, principalmente onde o sistema de saúde é precário. No entanto, é fundamental que os indivíduos sejam educados para que o uso dos medicamentos sem prescrição não provoque intoxicações e reações adversas, alcançando, assim, o intuito de atribuir bem-estar aos menos favorecidos.

Nesse sentido, a compreensão dos impactos da utilização de analgésicos sem prescrição médica ou odontológica é bastante relevante em nossa sociedade, onde é comum tal prática, o que pode contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas que visem educar a população a respeito dos riscos do uso indiscriminado de medicamentos. Todavia, o estudo realizado apresentou limitação quanto à quantidade de artigos que abordam quais os eventos tóxicos provocados pelo uso de analgésicos sem prescrição profissional em adultos e idosos no Brasil, sendo necessário mais estudos sobre esse conhecimento tão importante.

REFERÊNCIAS

- ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, 2016.
- DOMINGUES, Paulo Henrique Faria et al. Prevalência e fatores associados à automedicação em adultos no Distrito Federal: estudo transversal de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 26, p. 319-330, 2017.
- GAMA, Abel Santiago Muri; SECOLI, Silvia Regina. Práticas de automedicação em comunidades ribeirinhas na Amazônia brasileira. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 73, 2020.
- GUIMARÃES, R. S. F.; TAVEIRA, C. C. **Fundamentos de Farmacologia**. 1ed. Brasília: NT Editora, 2014.

- HAWTON, Keith et al. Relative toxicity of analgesics commonly used for intentional self-poisoning: a study of case fatality based on fatal and non-fatal overdoses. **Journal of affective disorders**, v. 246, p. 814-819, 2019.
- HOYER, B. B. et al. Use of non-prescription analgesics and male reproductive function. **Reproductive Toxicology**, v. 74, p. 70-76, 2017.
- IURAS, Anderson et al. Prevalência da automedicação entre estudantes da Universidade do Estado do Amazonas (Brasil). **Revista Portuguesa de estomatologia, medicina dentária e cirurgia maxilofacial**, v. 57, n. 2, p. 104-111, 2016.
- MATHIAS, Thays Lopes; GUIDONI, Camilo Molino; GIROTTI, Edmarlon. Tendências de eventos toxicológicos relacionados a medicamentos atendidos por um Centro de Informações Toxicológicas. **Revista Brasileira de epidemiologia**, v. 22, p. e190018, 2019.
- OJANPERÄ, Ilkka; KRIIKKU, Pirkko; VUORI, Erkki. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. **International journal of legal medicine**, v. 130, n. 5, p. 1209-1216, 2016.
- OLIVEIRA, Samanta Bárbara Vieira de et al. Perfil de medicamentos utilizados por automedicação por idosos atendidos em centro de referência. **Einstein (São Paulo)**, v. 16, 2018.
- ROGOZEA, Liliana et al. Auto-medicação para a dor: uma perspectiva de saúde pública. **American Journal of Therapeutics**, v. 27, n. 4, pág. e387-e391, 2020.
- ROMANO-LIEBER, N.S.ET AL. Sobrevida de idosos e exposição à polifarmácia no município de São Paulo: Estudo SABE. **REV BRAS EPIDEMIOL.** 2018; 21 (SUPPL 2): E180006.SUPL.2
- SANTOS, Adriana Nancy Medeiros dos; NOGUEIRA, Dulcinéia Rebecca Cappelletti; BORJA-OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de. Automedicação entre participantes de uma Universidade Aberta à Terceira Idade e fatores associados. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, p. 419-427, 2018.
- SECOLI, Silvia Regina et al. Tendência da prática de automedicação entre idosos brasileiros entre 2006 e 2010: Estudo SABE. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, p. e180007, 2014.
- SOUSA, Livia Alves Oliveira de et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, 2018.
- Tchougang Nono J, et al. Acidose métabolique à trouanionique élevé (acidose pyro-glutamique) induite par une prisechronique de paracétamol. **Rev Med Liege**, v. 73 n. 1 p. 39-42, 2018.
- Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: Sistema de notificación para el público en general. **Organización Mundial de la Salud**; 2002.

World Health Organization. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. Geneva: **World Health Organization**; 2000. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf>.

World Health Organization. The Role of the pharmacist in self-care and self-medication [Internet]. Netherlands: **WHO**; 1998. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/ver/d/Jwhozip32e/#Jwhozip32e>.

ZAMIR, Quratulain; NADEEM, Amina non-steroidal anti-inflammatory drugs vs. paracetamol: drug availability, patients' preference and knowledge of toxicity. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad**, v. 28, n. 4, p. 746-749, 2016.



CAPÍTULO XI

CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA AO TRATAMENTO DA COVID-19 COM CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA ISOLADAS OU EM ASSOCIAÇÃO COM OUTROS FÁRMACOS

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-11

Nicole Martins Saraiva¹
Amanda Kelly Pereira Carneiro¹
Luma Carolina Cavalcante Temoteo¹
Natália Ponte Fernandes¹
Paulo Renato Pereira Magalhães¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico (a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

Com o surgimento do novo vírus SARS-CoV-2, a busca emergencial por medidas terapêuticas contra o vírus ocasionou a utilização, com poucas ou frágeis evidências científicas, de vários fármacos que, à medida que a ciência avança, têm se mostrado ineficazes para o tratamento da doença causada pelo novo vírus – a COVID-19 – além de apresentarem grande potencial de desenvolvimento de reações adversas e tóxicas. O tratamento e a profilaxia da COVID-19 com os antimarialários cloroquina e hidroxicloroquina ganharam destaque e, cada vez mais, pesquisas vêm demonstrando seus efeitos e suas contraindicações no contexto da nova doença. O objetivo deste trabalho foi buscar compreender os efeitos cardiotóxicos decorrentes da terapia com cloroquina e hidroxicloroquina contra a COVID-19. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e *ScienceDirect* para identificação da literatura científica relacionada ao tema de pesquisa. Este capítulo apresenta o mecanismo de ação da cloroquina e da hidroxicloroquina e a repercussão do uso destes fármacos sobre o sistema cardiovascular isolados ou em associação a outros medicamentos no contexto da COVID-19. Foram constatadas taxas significativas de impacto no sistema cardiovascular, repercutindo com alterações do intervalo QT longo e o aumento do risco do desenvolvimento de arritmia cardíaca.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. COVID-19. Cloroquina. Hidroxicloroquina. Cardiotoxicidade.

1. INTRODUÇÃO

A hidroxicloroquina (HCQ) é um derivado da 4-aminoquinolona, que tem uma estrutura quinolona semelhante à dos antibióticos fluoroquinolona (FQs) (BENSALAH et al., 2020). Este fármaco é utilizado primariamente no tratamento da malária, sendo também uma importante opção terapêutica para doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR) (MIRTALEB et al., 2020). A eficácia da HCQ em doenças reumáticas deriva de seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, cujos mecanismos não são claros (BANSAL et al., 2021). A cloroquina (CQ), por sua vez, é um potente agente antimalárico, atuando como um agente destruidor de esquizontes nas infecções maláricas causadas por algumas espécies de *Plasmodium* (JORDAAN et al., 2020).

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, foi descoberto um novo betacoronavírus, o SARS-CoV-2. O vírus possui elevada transmissibilidade, atingindo, assim, proporções de distribuição global, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarar, no dia 11 de março de 2020, a pandemia pelo novo coronavírus. A doença causada pelo SARS-CoV-2, chamada de COVID-19, é caracterizada como uma infecção respiratória aguda potencialmente grave.

Desde o surgimento da nova doença, tem-se buscado medicamentos que possam reverter o quadro inflamatório dessa doença, dentre eles, a HCQ e a CQ. No entanto, o tratamento com esses fármacos causa efeitos colaterais arrítmicos e cardiovasculares (SRIDHAR et al., 2020; VOISIN et al., 2020).

No início da pandemia, após alguns ensaios clínicos randomizados de pequeno porte, antimaláricos e drogas antivirais mostraram-se potencialmente benéficos para os pacientes. No entanto, o uso dessas drogas pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares (ZEQUN et al., 2020). Em meio a esse cenário, surgiram controvérsias em relação à cardiototoxicidade da HCQ, particularmente o QT longo induzido por esse medicamento e outras manifestações cardíacas que podem incluir distúrbios de condução, bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo, hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca e distúrbios valvares (CHATRE et al., 2018). Comparativamente, a hidroxicloroquina apresenta baixo risco pró-arritmia, enquanto a cloroquina foi associada a um alto risco (JORDAAN et al., 2020).

Embora a HCQ tenha sido um dos primeiros medicamentos avaliados para o tratamento com COVID-19, os ensaios clínicos realizados até o momento não foram completamente adequados e capazes para confirmar sua eficácia, em geral devido à metodologia pobre e ao pequeno tamanho das amostras. Além disso, estudos recentes levantaram preocupações sobre a segurança da HCQ/CQ, especialmente em combinação com outros medicamentos (BANSAL et al., 2021). Segundo Bansal et al. (2021), ocorreu o aumento do uso da hidroxicloroquina e cloroquina na pandemia visando o tratamento da COVID-19; assim, consequentemente, novas implicações clínicas relacionadas ao uso desses medicamentos vêm sendo descritas.

Diante do contexto apresentado, o objetivo deste trabalho foi buscar compreender os efeitos cardiotóxicos decorrentes da terapia com cloroquina e hidroxicloroquina contra a COVID-19.

2. METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma pesquisa bibliográfica apresentada na forma de revisão narrativa. Para a construção do trabalho, foram conduzidas buscas nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e ScienceDirect, via acesso CAFé, no Portal CAPES (Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), utilizando os seguintes descritores: “Cardiotoxicity”, “Chloroquine”, “Hydroxychloroquine”, “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” e “COVID-19”. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados para conectar os descritores durante o processo. Os critérios de inclusão definidos foram produções científicas com temática que atendesse a investigação desta pesquisa, publicadas nos idiomas português e inglês entre os anos de 2019 e 2021. Foram excluídas as duplicatas e trabalhos que não estavam relacionados ao tratamento da COVID-19 com HCQ/CQ. Assim, com a aplicação desses critérios, a pesquisa resultou na seleção de 22 artigo, tanto originais quanto de revisão, para compor o desenvolvimento deste estudo. Por fim, a análise qualitativa dos textos selecionados foi realizada a fim de sintetizar os efeitos cardiotóxicos da HCQ e CQ.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. FARMACOCINÉTICA E MECANISMOS DE AÇÃO DA HCQ E DA CQ NA COVID-19

Hidroxicloroquina (HCQ) e Cloroquina (CQ) são fármacos classificados como 4-aminoquinolinas e apresentam estruturas químicas semelhantes. Divergem pela presença do grupo hidroxietila em detrimento do grupo etil na cadeia lateral do aminoácido terciário na HCQ (BANSAL et al., 2020). Ambos os compostos são facilmente absorvidos pelo organismo, atingindo seu pico de concentração sérica após poucas horas e apresentam meia vida de até 1 mês (OFFERHAUS; WILDE; REMME, 2020). Os fármacos são biotransformados via citocromo P450 no fígado e excretados pelos rins (BAJPAI et al., 2020). O uso por longos períodos desses medicamentos pode implicar um maior acúmulo plasmático e tecidual, o qual é mais evidente quando do uso da CQ. De modo comparativo, a HCQ tem menos efeitos colaterais, interações medicamentosas e toxicidade do que a CQ (MIRTALEB et al., 2020).

No meio intracelular, a CQ e a HCQ atuam sobre os lisossomos alterando a organização de sua membrana e desequilibrando seu pH lisossomal e endossômico, o que modifica as propriedades dessa organela (OFFERHAUS; WILDE; REMME, 2020). Tais efeitos atuam no mesmo nível do mecanismo de entrada do vírus Sars-CoV-2 na célula, visto que este depende do pH celular para liberar seu RNA no citoplasma e do processo de fusão com organelas, como endossomos e lisossomos. O aumento do pH lisossomal promovido pela HCQ e pela CQ interrompe vias celulares importantes, evitando a liberação de partículas virais (GBINIGIE; FRIE, 2020).

Além disso, a HCQ pode modificar a glicosilação da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), dificultando sua interação com a proteína viral *spike*. Essa interação é a porta de entrada para o SARS-CoV-2 na célula, a qual acaba sendo comprometida (OFFERHAUS; WILDE; REMME, 2020). Ambos os fármacos apresentam efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores por inibirem a produção de citocinas (interleucina [IL] -1 e -6, interferon [$\text{IFN}\alpha$] e fator de necrose tumoral [TNF]), por afetar processos de síntese de ATP e por modificar a atividade de receptores *toll-like* (MIRTALEB et al., 2021). Nesse último caso, os imunocomplexos dotados de DNA ou RNA ligam-se a células dendríticas plasmocitoides e são internalizados em endossomos que

contêm receptores *toll-like* (TLR) dos tipos 7 e 9, que reconhecem RNA e DNA de fita simples, respectivamente (BANSAL et al., 2020). Essa interação, em aspectos gerais, favorece a função de células T, células B, células *natural killer*, células dendríticas mieloides e monócitos, que são produtores de citocinas (SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020; FOX, 1993).

Nesse sentido, a HCQ compromete a ligação dos TLR aos complexos imunes, reduzindo a resposta inflamatória. Em células apresentadoras de抗ígenos, o aumento do pH lisossomal interfere na atividade de enzimas que convertem esses抗ígenos em peptídeos, consequentemente afetando sua interação com o complexo principal de histocompatibilidade (MHC-II) (SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020; KATZ; RUSSELL, 2011). A hidroxicloroquina promove a morte de linfócitos T por apoptose e interfere na análise de抗ígenos pelos linfócitos B, resultando na menor liberação de citocinas (BANSAL et al., 2020). Apesar disso, a ação da HCQ também pode prejudicar a resposta imune inata e adaptativa e o mecanismo exato subjacente às ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras da HCQ não está completamente esclarecido (OFFERHAUS; WILDE; REMME, 2020; BANSAL et al., 2020).

3.2. EFEITOS ADVERSOS DA HIDROXICLOROQUINA E DA CLOROQUINA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Apesar de suas indicações terapêuticas, muitos efeitos adversos relacionados ao uso da cloroquina e da hidroxicloroquina são descritos, destacando-se a cardiototoxicidade – como o prolongamento do intervalo QT – e o desenvolvimento de arritmias ventriculares e de paradas cardíacas (BATALHA et al., 2020).

Os efeitos cardiotóxicos da CQ e da HCQ parecem ser dose-dependentes. A exemplo disso, foi demonstrado no estudo de Aggarawal et al. (2020) que altas doses cumulativas de CQ e HCQ estão associadas a bloqueios atrioventriculares e à parada cardíaca. Além disso, o risco de toxicidade aguda é maior logo após o uso do medicamento, uma vez que a droga, devido à sua recente ingestão, está presente em altos níveis na circulação antes de chegar ao tecido (NADEEM et al., 2021). Ainda para se comprovar a associação entre cardiotoxicidade e a quantidade de dose ministrada, têm-se o estudo de Jordaan et al. (2020), em que pró-arritmia foi relatada em pacientes que tomaram altas doses de hidroxicloroquina, e o estudo de Doyno, Sobieraj e Baker

(2020), no qual a cardiototoxicidade foi considerada rara para o uso a curto prazo, ou seja, não foram visualizados efeitos cardiotóxicos consideráveis em pacientes com pequenas doses do medicamento.

O prolongamento do intervalo QT é um dos efeitos cardiotóxicos mais relevantes, como foi demonstrado pelo estudo de Offerhaus, Wilde e Remme (2020), no qual 20% dos pacientes investigados tiveram prolongamento da QT na faixa de 500ms. Esse prolongamento se deve ao bloqueio do canal do íon potássio retificador interno (Kir2.1) por causa do uso do medicamento. Isso prejudica a repolarização ventricular, ampliando o potencial de ação cardíaca e, consequentemente, alongando o intervalo QT (KHUROO, 2020). Ademais, a hipocalêmia, ou seja, a diminuição dos níveis de potássio, quadro comum em pacientes com COVID-19, também causa prolongamento do intervalo QT, o que pode exacerbar ainda mais o potencial arritmogênico da CQ/HCQ caso estes sejam utilizados como tratamento para essa enfermidade (AGGARWAL et al., 2020).

Um outro efeito adverso da utilização desses medicamentos, e que é consequência do alongamento do intervalo QT, é o desenvolvimento de taquicardia ventricular polimórfica potencialmente letal, chamada de Torsade de Pointes (TdP) (KHUROO, 2020). O estudo de Offerhaus, Wilde e Remme (2020) sugere que, embora as arritmias TdP pareçam ocorrer com pouca frequência, elas foram relatadas e está claro que pacientes gravemente acometidos pela COVID-19 podem estar mais suscetíveis à cardiotoxicidade induzida por CQ/HCQ.

Ademais, também foram observados bloqueio átrio-ventricular, hipertrofia biventricular, disfunção sistólica, regurgitação valvar, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão pulmonar (AGGARWAL et al., 2020). Apesar de todos esses efeitos adversos, segundo Javorac et al. (2020), a complicação mais séria é a parada cardíaca, uma vez que esta pode levar à morte de forma rápida.

Mesmo com o levantamento de dados que indicam consideráveis chances de associação entre utilização de hidroxicloroquina e cardiotoxicidade, o estudo de Jordaan et al. (2020) sugeriu que esse medicamento possui baixo risco para pró-arritmia. Em contrapartida, o mesmo estudo sugeriu que a cloroquina exibe alto risco de pró-arritmia.

3.3. OS EFEITOS CARDIOTÓXICOS DA HIDROXICLOROQUINA E DA CLOROQUINA USADAS EM ASSOCIAÇÃO COM OUTROS FÁRMACOS

Segundo a literatura vigente, o tratamento farmacológico da COVID-19 que dispõe da cloroquina e hidroxicloroquina é, em muitos casos, realizado a partir da associação destes fármacos com outras medicações (JORDAAN et al., 2020; CATTANEO et al., 2020; MIRTALEB et al., 2020; SIMMERING et al., 2020). No atual contexto pandêmico, a adesão de antibióticos macrolídeos, essencialmente a azitromicina, ao tratamento com CQ e HQ vem ganhando destaque, e confere um eixo de discussão e levantamento acerca da repercussão cardiofisiológica negativa dessa associação farmacológica (JORDAAN et al., 2020).

Antes de estabelecer os efeitos cardiotóxicos da politerapia que inclui o uso de antimicrobianos, é proficiente um breve retorno acerca do que são os antimicrobianos macrolídeos. Os fármacos desse grupo são constituídos quimicamente por um anel macrocíclico de lactona, ligados a um ou mais açúcares, estando incluídas nessa categoria drogas como: azitromicina, claritromicina, eritromicina, espiramicina, miocamicina, roxitromicina, dentre outros. O mecanismo de ação dos representantes desta classe é semelhante, distinguindo-se a potência contra determinados microrganismos. Uma vez que são antimicrobianos, infere-se sua utilização em casos de infecção bacteriana, essencialmente naquelas ocasionadas por estreptococos do grupo A e por infecções por pneumococos, quando a penicilina não puder ser usada (ANVISA, 2021).

A resposta de cardiomiócitos primários humanos adultos à ação da hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina, a fim de avaliar o risco de pró-arritmia, foi investigada por Jordaan e colaboradores (2020), que constataram que a politerapia medicamentosa influenciou a categorização desse risco: em a associação com a azitromicina, a hidroxicloroquina passou a apresentar alto efeito pró-arrítmico (JORDAAN et al., 2020). Outrossim, é referenciado que a azitromicina e hidroxicloroquina são medicamentos com risco conhecido de prolongamento do intervalo QT, sendo sua reação cardiotóxica significativa, no entanto, menor que outros medicamentos, como os inibidores de protease lopinavir/ritonavir (CATTANEO et al., 2020).

A Food and Drug Administration (FDA), uma agência reguladora vinculada ao Departamento de Saúde do governo Norte-Americano, em meio a utilização crescente desses dois fármacos sob viés de tratamento a COVID-19, declarou a toxicidade cardiológica decorrente do uso cloroquina e hidroxicloroquina, observada pelo prolongamento do intervalo QT ou taquicardia ventricular. Acrescentou, também, que esses danos cardiovasculares se fazem ainda mais presentes em pacientes que recebem azitromicina (MIRTALEB et al., 2020; KHUROO, 2020). De fato, um ensaio clínico conduzido com a participação de 1438 pacientes com COVID-19, demonstrou uma maior incidência de insuficiência cardíaca nos doentes que foram tratados com o uso combinado de HCQ e azitromicina, sem a observação de nenhuma melhora significativa Da infecção viral (BATALHA et al., 2020).

É cabível destaque à condição etária dos pacientes, visto que se confere um aumento da taxa de efeitos cardiotóxicos da hidroxicloroquina com azitromicina com aumento da idade. Além desse fator, o histórico de hipertensão ou insuficiência cardíaca configuram outra condição à progressão significativa de riscos e efeitos adversos, seja na escolha da monoterapia com hidroxicloroquina ou hidroxicloroquina e azitromicina. Ainda assim, sugere-se que a utilização da politerapia para lúpus ou artrite reumatoide, desconsiderando nesses exemplos o uso indevido no tratamento da COVID-19, é segura em pacientes com menos de 60 anos (SIMMERING et al., 2020).

A utilização de outros tipos de droga, como lopinavir/ritonavir e piperacilina, em conjunto à administração de HCQ também apresentou o aumento do risco de desenvolver arritmias e pode ser responsável por alterações no intervalo QT dos pacientes com COVID-19 (CATTANEO et al., 2020). Em verdade, 32% dos pacientes que receberam o tratamento com o antimalárico apresentaram exacerbação de efeitos cardiotóxicos provocados por medicamentos administrados cronicamente destinados a tratar comorbidades (CATTANEO et al., 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa breve revisão de literatura possibilitou a exposição e compreensão acerca das novas propostas terapêuticas crescentes no contexto da atual pandemia relacionadas ao uso de cloroquina e hidroxicloroquina, trazendo à luz do conhecimento

os efeitos cardiotóxicos associados ao uso destes fármacos isolados ou em associação, para o tratamento da COVID-19.

As características do detimento cardiovascular apontado, neste capítulo, com a adesão terapêutica da cloroquina e hidroxicloroquina, incluíram o prolongamento do intervalo QT e, consequentemente, ação pró-arritmica. Outrossim, foi abordado como a utilização da politerapia com azitromicina pode relacionar-se ao aumento graduado de risco cardíaco.

Dado o alto risco de cardiotoxicidade e a existência de poucos dados sobre a eficácia do tratamento da infecção por SARS-CoV-2 com HQ e CQ, a revisão estabelece a necessidade de maiores pesquisas, como ensaios clínicos randomizados controlados, e mesmo estudos de caso controle e relatos de caso, a fim de comprovar efetivamente as consequências farmacológicas e a adequação das prescrições desses medicamentos.

Por fim, entende-se como essencial a continuidade de publicações científicas relacionadas ao tema que demonstrem critérios melhor delimitados para a avaliação dos produtos farmacológicos a longo prazo no organismo dos doentes que tiveram tratamento com esses medicamentos a fim de compreender os riscos a que esses pacientes foram submetidos.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, Gaurav et al. Cardiovascular safety of potential drugs for the treatment of coronavirus disease 2019. **The American Journal of Cardiology**, v. 128, p. 147-150, 2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Antimicrobianos - principais grupos disponíveis para uso clínico. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosaudae/controle/rede_rm/cursos/rm_control_e/opas_web/modulo1/macrolideos.htm. Acesso em: 25 de julho de 2021.
- BAJPAI, Jyoti et al. Hydroxychloroquine and COVID-19—A narrative review. **Indian Journal of Tuberculosis**, 2020.
- BANSAL, Pankaj et al. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. **Annals of Medicine**, v. 53, n. 1, p. 117-134, 2021.
- BATALHA, Pedro N. et al. Drug repurposing for the treatment of COVID-19: Pharmacological aspects and synthetic approaches. **Bioorganic Chemistry**, v. 106, p. 104488, 2021.

- BENSALAH, Nasr et al. Degradation of hydroxychloroquine by electrochemical advanced oxidation processes. **Chemical Engineering Journal**, v. 402, p. 126279, 2020.
- CATTANEO, Dario et al. Drug–Drug Interactions and Prescription Appropriateness in Patients with COVID-19: A Retrospective Analysis from a Reference Hospital in Northern Italy. **Drugs & Aging**, v. 37, n. 12, p. 925-933, 2020.
- CHATRE, Clotilde et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. **Drug Safety**, v. 41, n. 10, p. 919-931, 2018.
- DOYNO, Cassandra; SOBIERAJ, Diana M.; BAKER, William L. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. **Clinical Toxicology**, v. 59, n. 1, p. 12-23, 2021.
- FOX, Robert I. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. In: **Seminars in Arthritis and Rheumatism**. WB Saunders, 1993. p. 82-91.
- GBINIGIE, Kome; FRIE, Kerstin. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. **BJGP Open**, v. 4, n. 2, 2020.
- JAVORAC, Dragana et al. An overview of safety assessment of the medicines currently used in the treatment of COVID-19 disease. **Food and Chemical Toxicology**, p. 111639, 2020.
- JORDAAN, Pierre et al. Cardiotoxic potential of hydroxychloroquine, chloroquine and azithromycin in adult human primary cardiomyocytes. **Toxicological Sciences**, v. 180, n. 2, p. 356-368, 2021.
- KATZ, Steven J.; RUSSELL, Anthony S. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 23, n. 3, p. 278-281, 2011.
- KHUROO, Mohammad Sultan. Chloroquine and Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Facts, Fiction & the Hype. A Critical Appraisal. **International Journal of Antimicrobial Agents**, p. 106101, 2020.
- MIRTALEB, Mona Sadat et al. Potential therapeutic agents to COVID-19: An update review on antiviral therapy, immunotherapy, and cell therapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, p. 111518, 2021.
- NADEEM, Urooba et al. Chloroquine-and Hydroxychloroquine-Induced Cardiomyopathy: A Case Report and Brief Literature Review. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 155, n. 6, p. 793-801, 2021.

OFFERHAUS, Joost A.; WILDE, Arthur AM; REMME, Carol Ann. Prophylactic (hydroxy) chloroquine in COVID-19: Potential relevance for cardiac arrhythmia risk. **Heart Rhythm**, v. 17, n. 9, p. 1480-1486, 2020.

SCHREZENMEIER, Eva; DÖRNER, Thomas. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 3, p. 155-166, 2020.

SIMMERING, Jacob E. et al. The cardiovascular effects of treatment with hydroxychloroquine and azithromycin. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 40, n. 9, p. 978-983, 2020.

SRIDHAR, Arun R. et al. QT interval and arrhythmic safety of hydroxychloroquine monotherapy in coronavirus disease 2019. **Heart Rhythm O2**, v. 1, n. 3, p. 167-172, 2020.

VOISIN, Olivier et al. Acute QT interval modifications during hydroxychloroquine-azithromycin treatment in the context of COVID-19 infection. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2020. p. 1696-1700.

ZEQUN, Zheng et al. Off-label use of chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir in COVID-19 risks prolonging the QT interval by targeting the hERG channel. **European Journal of Pharmacology**, p. 173813, 2020.



CAPÍTULO XII

ANÁLISE DAS POSSÍVEIS INTOXICAÇÕES DECORRENTES DO USO IRRACIONAL DO “KIT COVID” EM MEIO A PANDEMIA: IVERMECTINA E HIDROXICLOROQUINA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-12

Bárbara Queiroz de Figueiredo¹

Júlia Fernandes Nogueira¹

Larissa Silva Cyrino¹

Maria Paula Pereira Lessa²

Rafaela Caixeta Marques¹

Vinícius Slonski Delboni¹

¹ Graduando do curso de Medicina. Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

² Graduando do curso de Medicina. Centro Universitário de Atenas (UNIATENAS).

RESUMO

No final de dezembro de 2019, houve um surto de uma doença emergente (COVID-19) devido a um novo coronavírus, chamado SARS-CoV-2, que começou em Wuhan, na China, disseminando-se globalmente como pandemia. O cenário crítico imposto pela tem impulsionado a busca por estratégias farmacológicas terapêuticas e profiláticas, como a ivermectina e hidroxicloroquina. De acordo com a ANVISA, ainda não há estudos conclusivos que aceitem a hipótese de que a ivermectina apresente eficácia no tratamento da COVID-19. Já a hidroxicloroquina, em relação ao seu mecanismo de ação, acredita-se que a hidroxicloroquina aja, sob infecção por COVID-19, impedindo a glicosilação terminal da enzima ACE2, que, por sua vez, atua como receptor de membrana para o SARS-CoV-2, podendo, então, impedir a ligação do vírus. No entanto, ainda não há contestação sobre a eficácia desses medicamentos sob a COVID-19, e, inclusive, há relatos de toxicidade orgânica relacionada ao uso indiscriminado destes medicamentos, associados a problemáticas como hemorragias, insuficiência renal, arritmias e até mesmo hepatite medicamentosa. Desse modo, é de suma importância o papel do médico e, mais ainda, do farmacêutico clínico, que vai além do acompanhamento farmacoterapêutico a pacientes que fazem uso da polifarmácia.

Palavras-chave: Covid-19. Ivermectina. Hidroxicloroquina. Toxicidade. Efeitos adversos.



1. INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, houve um surto de uma doença emergente (COVID-19) devido a um novo coronavírus, chamado SARS-CoV-2, que começou em Wuhan, na China, disseminando-se globalmente como pandemia. O cenário crítico imposto pela tem impulsionado a busca por estratégias farmacológicas terapêuticas e profiláticas. Entre os potenciais medicamentos ao tratamento da COVID-19, está o reposicionamento de fármacos antigos para uso como tratamento antiviral, por ter um melhor conhecimento sobre perfil de segurança, efeitos colaterais, posologia e interações medicamentosa, dentre elas, a ivermectina e a hidroxicloroquina, medicações preconizadas pelo chamado “Kit Covid” (PACHECO et al. 2020).

A ivermectina é um agente antiparasitário pertencente ao grupo das avermectinas, originalmente um metabólito de fermentação produzido pela bactéria *Streptomyces avermitilis*. Foi introduzida para uso médico em 1982 e é eficaz contra vários tipos de nematelmintos e helmintos e ectoparasitas, como ácaros e piolhos. O modo de ação é baseado na ligação a canais específicos da membrana celular que ocorrem apenas em invertebrados. A ativação do canal leva ao bloqueio da transmissão do sinal celular por meio da hiperpolarização induzida por cloreto. Consequentemente, os parasitas são paralisados e morrem, interrompendo seu ciclo de reprodução (MELO et al. 2020).

Em animais e humanos, a ivermectina é facilmente reabsorvida pela mucosa se tomada por via oral ou pela pele se tomada por via tópica. Como um composto lipofílico, ele se acumula na gordura e no tecido do fígado, de onde se espalha e tem efeito. A eliminação é processada por meio da bile e das fezes. A ivermectina é amplamente utilizada na medicina veterinária, mas também é aprovada para doenças parasitárias humanas, como oncocercose, filariose linfática, estrongiloidíase e sarna em vários países. Atualmente, o grande interesse global em relação à ivermectina recai sobre o seu potencial no tratamento da COVID-19 (PEDROSO et al. 2020).

Já a hidroxicloroquina, um análogo da cloroquina, usado como antimalárico e com propriedades anti-inflamatórias, apresenta ação esquizonticida e gametocida, mas como imunossupressora ainda não tem seu mecanismo totalmente elucidado, acredita-se que ela suprime o processamento de antígeno intracelular e o

carregamento de peptídios nas moléculas MHC de classe ao aumentar o pH dos compartimentos lisossomal e endossomal, diminuindo, assim, a ativação da célula T e também há diminuição da quimiotaxia dos leucócitos, estabilização das enzimas lisossomais, inibição da síntese de DNA e RNA e captação de radicais livres (LACAVA, 2010). Em relação ao seu mecanismo de ação, acredita-se que a hidroxicloroquina ajuda, sob infecção por COVID-19, impedindo a glicosilação terminal da enzima ACE2, que, por sua vez, atua como receptor de membrana para o SARS-CoV-2, podendo, então, impedir a ligação do vírus (FANTINI, 2020).

Desse modo, o presente estudo tem, como objetivo, evidenciar, por meio de análises empíricas e atuais, os riscos associados ao uso indiscriminado de ivermectina e hidroxicloroquina como terapêutica contra a COVID-19, ressaltando os efeitos de toxicidade destes medicamentos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou evidenciar, por meio de análises empíricas e atuais, os riscos associados ao uso indiscriminado de ivermectina e hidroxicloroquina como terapêutica contra a COVID-19, ressaltando os efeitos de toxicidade destes medicamentos. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, no mês de agosto 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "ivermectin", "hydroxychloroquine", "Covid-19", "intoxication", "adverse effects" e em português: "ivermectina", "hidroxicloroquina", "Covid-19", "intoxicação", "efeitos adversos".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2015 a 2021, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não abordassem o tema da pesquisa. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles

que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 28 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. IVERMECTINA

A ivermectina, uma droga usada para tratar parasitas como sarna em humanos e helmintos intestinais em bovinos, foi testada em 2020 como terapêutica contra COVID-19. No entanto, os testes de laboratório sugeriram um efeito fraco sobre o vírus SARS-CoV-2 em um tubo de ensaio, mas não parecia viável em humanos, pois as doses necessárias seriam grandes. Entretanto, mesmo com as frágeis evidências de eficácia da ivermectina clinicamente contra a COVID-19, pequenos testes iniciais sugeriram grandes efeitos sobre a mortalidade, e isso levou alguns grupos de defesa a fazerem “lobby” para sua introdução generalizada em todo o mundo (POPP et al. 2021).

Sob essa perspectiva, no Brasil, as buscas por ivermectina cresceram aproximadamente 5300% apenas em 2020, segundo dados da plataforma brasileira “Consulta Remédios”. Esse aumento alarmante na venda da medicação está principalmente associado à não necessidade de receita médica, o que fez com que esse vermífugo se tornasse o novo alvo da automedicação na tentativa de prevenção contra a COVID-19. O aumento da procura pela ivermectina foi tão grande que ela passou a ser considerada a “nova cloroquina”, o que levou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a incluí-la na categoria de medicamentos submetidos a controle especial no dia 23 de Julho de 2020 (LIMA et al. 2020).

Apesar do agente antiparasitário de amplo espectro ter demonstrado atividade in vitro, impedindo a replicação viral do SARS-CoV-2, Caly et al. (2020) demonstraram que a dose necessária para se alcançar a concentração plasmática à atividade antiviral em humanos é mais de cem vezes a dose usual. Desse modo, o efeito terapêutico é condicionado à utilização de grandes quantidades desse fármaco, o que certamente corrobora problemáticas no que se refere à segurança dessa terapia.

Segundo González et al. (2021), seguindo as doses recomendadas, a ivermectina é geralmente bem tolerada. Os efeitos adversos, que parecem surgir parcialmente da morte rápida dos parasitas, levando à hiperinflamação e reações anafiláticas, incluem fraqueza, sonolência, diarreia, náuseas e vômitos. Além disso, a ivermectina pode causar febre e erupção cutânea. Todavia, podem ocorrer efeitos adversos graves raros, como problemas de visão, neurotoxicidade e danos ao fígado.

De acordo com a ANVISA, ainda não há estudos conclusivos que aceitem a hipótese de que a ivermectina apresente eficácia no tratamento da COVID-19. Eleger a ivermectina para este tratamento é de responsabilidade do médico prescritor (ANVISA, 2020). Apesar de parecer segura e bem tolerada (PATRÌ et al. 2020), deve-se considerar a relação risco versus benefício no uso da droga, uma vez que os efeitos colaterais não podem ser negligenciados, que incluem: reações dermatológicas, gastrointestinais, neuromusculares e cardiovasculares. Portanto, o seu uso em pacientes com patologias que acometem o trato gastrointestinal, sistema nervoso, sistema muscular e sistema cardiovascular devem ser cuidadosamente analisado (CHAVES, 2020).

Recentemente, o médico pneumologista e presidente da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (SPPT), Frederico Fernandes, revelou em seu perfil no Twitter o caso de uma paciente que contraiu hepatite medicamentosa devido ao uso de ivermectina no tratamento contra a Covid-19, com dosagem de 18mg por dia durante uma semana, e devido às lesões graves, foi realizado o transplante de fígado.

3.2. HIDROXICLOROQUINA

A hidroxicloroquina (HCQ) é um fármaco antimalárico com propriedades anti-inflamatórias, utilizado, também, como imunomodulador em casos de doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico, estando facilmente acessível à população, favorecendo o abuso de seu uso, mesmo sob obrigatoriedade de receita médica (BATISTA et al. 2021). No início da pandemia, face à indefinição da história natural da doença e da grande quantidade de pacientes graves em insuficiência respiratória aguda, o desespero em proporcionar um tratamento que modificasse o curso da doença levou a uma série de medidas compassivas (SAAG, 2020).

Em março de 2020, um estudo com qualidade metodológica extremamente limitada sugeriu benefício clínico da hidroxicloroquina (GAUTRET et al. 2020), sendo,

posteriormente, retratado pelo próprio autor. O entusiasmo inicial foi empregado politicamente, porém já em junho de 2020, a agência Food and Drug Administration (FDA) revogou seu uso após a publicação de dados preliminares de um grande estudo multicêntrico conduzido no Reino Unido em pacientes hospitalizados (GAUTRET et al. 2021). Alguns meses depois, a Organização Mundial da Saúde (OMS) também publicou os dados de seu grande estudo adaptativo multicêntrico, corroborando a conclusão de completa ausência de eficácia da hidroxicloroquina na mesma população, tanto com relação à mortalidade como a necessidade de instalação de ventilação mecânica ou a tempo de hospitalização (WHO, 2021).

Pouquíssimos fármacos foram tão escrutinados e explorados quanto a potencial terapêutico como cloroquina ou hidroxicloroquina na Covid-19 (SINGH et al. 2021). Nenhum estudo de intervenção, randomizado, demonstrou benefício clínico da cloroquina ou hidroxicloroquina na abordagem da Covid-19 em pacientes ambulatoriais ou hospitalizados, seja na prevenção ou no tratamento, mesmo quando incluídos trabalhos não publicados (AXFORS et al. 2021). A alegação de que o benefício só seria demonstrado em pacientes ainda em fase leve da doença não foi confirmada (CAVALCANTI et al. 2020), tampouco em momento definitivamente precoce, antes do aparecimento de sintomas (MITJÀ et al. 2021). Adicionalmente, o compilado de evidências sugere que o uso de cloroquina e/ou hidroxicloroquina está associado a incremento de mortalidade devido à incidência de eventos adversos graves (BOULWARE et al. 2020).

Aliado a isso, Ferner et al (2020) sinalizam quanto aos eventos adversos, alegando que o uso amplo da hidroxicloroquina pode expor os pacientes a consequências fatais, incluindo reações cutâneas, falência hepática e arritmia ventricular, principalmente se prescrita associada a azitromicina. Segundo estudo de Duan et al. (2020), as intoxicações por HCQ são episódios pouco frequentes, apesar de sua ampla utilização no tratamento de desordens reumatológicas (MERINO et al. 2017). Embora rara, a overdose por HCQ acarreta riscos consideráveis de morbimortalidade (OLANO et al. 2019).

O medicamento apresenta rápida absorção e atinge pico de concentração em até duas horas após sua ingestão, podendo, assim, diante de uma sobredosagem, ocasionar a morte em até três horas (BROEKE et al. 2016). Nesse contexto, o início dos



sintomas de intoxicação podem aparecer durante os primeiros 30 minutos, principalmente pela característica de fácil absorção pelos tecidos com um grande volume de distribuição, justificando o longo período de meia vida que pode chegar até a 40 dias para excreção de grandes dosagens, e afirma que altas doses da droga é capaz de interferir no efluxo de potássio e na liberação de insulina, assemelhando-se com o mecanismo de intoxicação causado pela cloroquina (MCBETH et al. 2015).

Nesse contexto, Olano (2019) destaca que o pico de concentração plasmática entre 3 a 12 horas e a alta capacidade de adsorção por carvão ativado também são características comuns entre a hidroxicloroquina e cloroquina, além de enfatizar que a metabolização da hidroxicloroquina ocorre principalmente no fígado, justificando a hepatotoxicidade apresentada em alguns casos de abuso da droga. Ademais, a toxicidade da hidroxicloroquina está primariamente relacionada a complicações cardiovasculares. Por meio da sua propriedade de ligação aos canais de sódio, ocasiona um bloqueio semelhante ao observado por drogas antiarrítmicas de classe I, promovendo retardo na condução ventricular e possibilitando a ocorrência de arritmias (BROEKE et al. 2016).

A hidroxicloroquina pode causar toxicidade retiniana, de modo assintomático. Os sintomas são indicativos de severidade. Um dos fatores mais importantes aparenta ser a dosagem e o efeito cumulativo da hidroxicloroquina. E o risco de toxicidade é maior em pacientes obesos devido à *clearance* do medicamento. Algumas contraindicações são: a dosagem diária recomendada não exceder 400mg, fármaco não deve ser usado por mais de 5 anos, doença renal ou hepática concomitante, doença retiniana ou maculopatia, idade maior que 60 anos (ZHOU et al. 2020).

Doses de hidroxicloroquina maiores que 300mg atingem pico de níveis plasmáticos no intervalo de 1-6 horas. A eliminação de hidroxicloroquina é lenta e pode ser detectada na urina durante várias semanas. Cerca de 30% do fármaco foram eliminados pelo fígado, e o restante é excretado na urina. Possui meia-vida longa: cerca de 1 mês e leva aproximadamente seis meses para atingir eliminação completa no corpo, e tal fato deve ser levado em consideração nos casos de toxicidade. A hidroxicloroquina pode desencadear ataque agudo com febre e elevação de enzimas hepáticas, sendo necessário fazer controle dos níveis de bilirrubina e atentar para sinais de toxicidade (MENEZES et al. 2020).

Outrossim, estudo de Chen et al. (2020) apresentou como efeitos adversos diarreia transitória e elevação anormal da função hepática com uso de sulfato hidroxicloroquina, e abordou a necessidade de uso de hidroxicloroquina enquanto escassez de fármacos para tratamento específico, da doença COVID-19, porém relatou que o fármaco, por seu intenso efeito causador de retinopatia, distúrbios de condução cardiológicos e sintomas neurológicos, deve ser mais bem explorado por efeitos de overdose antes da distribuição em larga escala (CHEN et al. 2020) O estudo de Barbosa et al. (2020) observou como efeito adverso da hidroxicloroquina o desenvolvimento de arritmia do tipo “torsades de pointes” e o estudo de Borba et al. (2020) demonstrou desenvolvimento de miocardite, rabdmiólise e prolongamento do segmento QT (não especificando se houve arritmia) com o uso da cloroquina.

A intoxicação por HCQ é potencialmente letal e ainda rara mundialmente, e a gravidade do quadro de intoxicação deve-se, principalmente, à toxicidade cardiovascular e às suas implicações clínicas, levando o paciente, muitas vezes, a prognósticos reservados (BROEKE et al. 2016). A absorção rápida da hidroxicloroquina pelo organismo possibilita picos de concentração sérica elevados logo após sua ingestão exercendo efeitos tóxicos no sistema de condução cardíaco, bem como no próprio miocárdio, além de efeitos inotrópicos negativos (MERINO et al. 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, nota-se que o “Kit Covid”, principalmente quando tratando-se da ivermectina e hidroxicloroquina, podem ser potencialmente tóxicos ao organismo humano, haja vista as correlações entre os efeitos adversos e relatos de casos clínicos ressaltando, de maneira empírica, essa problemática. Além disso, a hepatite medicamentosa que foi relatada recentemente, resultante de altas doses de ivermectina, é uma observação bastante preocupante sob o âmbito atual, haja vista, também, a apresentação de problemas como hemorragias, insuficiência renal e arritmias.

Desse modo, é de suma importância o papel do médico e, mais ainda, do farmacêutico clínico, que vai além do acompanhamento farmacoterapêutico a pacientes que fazem uso da polifarmácia. Além disso, compete aos profissionais, também, repassar orientações sobre as medidas corretas e necessárias para a prevenção contra

a COVID-19, e, dessa maneira, educar os pacientes sobre conhecimentos, até então, ilustrados e comprovados pela ciência.

REFERÊNCIAS

- AXFORS, C., et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in Covid-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. **Nat Commun**, v. 12, n. 2349, 2021.
- BARBOSA, J., et al. Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study. **N Engl J Med**, 2020.
- BATISTA, T. A. B., et al. Clinical implications and cardiotoxicity in hydroxychloroquine overdose. **Revinter**, v. 14, n. 2, p. 29-35, 2021.
- BORBA, M. G. S., et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). **MedRxiv**, 2020.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota de esclarecimento sobre a ivermectina. Brasília, 10 de jul. 2020.
- BROEKE, R. T., et al. Early treatment with intravenous lipid emulsion in a potentially lethal hydroxychloroquine intoxication. **Neth J Med**, v. 74, n. 5, p. 210-4, 2016.
- CALY, L., et al. O medicamento aprovado pela FDA ivermectina inibe a replicação do SARS-CoV-2 in vitro. **Elsevier**, v. 178, n. 104787, 2020.
- CAVALCANTI, A. B., et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **N Engl J Med**, v. 383, n. 1, p. 2041-2052, 2020.
- CHAVES, E.F. et al. **Considerações sobre os medicamentos com potencial efeito farmacológico para o vírus SARS-HCoV-2**. Departamento de Farmácia – AMIB, 2020.
- CHEN, J., et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). **J Zhejiang Univ (Med Sci)**, v. 49, n. 2, 2020.
- CHEN, Z., et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. **MedRxiv**. 2020.



- DUAN, Y. J., et al. The Trial of Chloroquine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) and Its Research Progress in Forensic Toxicology. **Fa Yi Xue Za Zhi**, v. 36, n. 2, 2020.
- FANTINI, J., et al. Estudos de modelagem estrutural e molecular revelam um novo mecanismo de ação da cloroquina e hidroxicloroquina contra a infecção por SARS-CoV-2. **International Journal of Antimicrobial Agents**. V. 1, n. 8, 2020.
- FERNER, R. E., et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. **BMJ**, v. 369, n. 1432, 2020.
- GAUTRET, P., et al. Effect of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, an update with an intention-to-treat analysis and clinical outcomes. **Int J Antimicrob Agents**, v. 57, n. 1, 2021.
- GAUTRET, P., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **Int J Antimicrob Agents**, v. 56, n. 1, 2020.
- GONZALEZ, B. J., et al. Eficácia e segurança de ivermectina e hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 grave. Um ensaio clínico randomizado. **Medrix**, 2021.
- LACAVA, A. C. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 73, n. 4, p. 384-389, 2010.
- LIMA, W. G., et al. Uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a COVID-19 (SARS-CoV-2): Um problema emergente. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 37-53, 2020.
- MCBETH, P. B., et al. Novel therapies for myocardial irritability following extreme hydroxychloroquine toxicity. **Case Reports in Emergency Medicine**, 2015.
- MELO, P. A., et al. Do ponto de vista farmacológico, o uso da ivermectina poderia ser eficaz frente à infecção por covid-19? Uma revisão bibliográfica. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, v. 7, n. 2, 2020.
- MENEZES, C. R., et al. Effectiveness and toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine associated (or not) with azithromycin for the treatment of COVID-19. What do we know so far? **J. Health Biol Sci.**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020.
- MERINO, A., et al. Hydroxychloroquine, a potentially lethal drug. **Medicina Intensiva**, v. 41, n. 4, 2017.
- MITJÀ, O., et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. **N Engl J Med**, v. 384, n. 2, p. 417-427, 2021.

- OLANO, J., et al. Toxicokinetics of hydroxychloroquine following a massive overdose. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 37, n. 12, 2019.
- PACHECO, T. J. A., et al. Panorama mundial de estudos com a hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, 2020.
- PATRÌ, A., et al. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 82, n. 6, 2020.
- PEDROSO, L. A., BINDA, N. S., et al. Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, 2020.
- POPP, M., et al. Ivermectina para prevenir e tratar COVID - 19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, n. 1, 2021.
- SAAG, M. S., et al. Misguided Use of Hydroxychloroquine for Covid-19: The Infusion of Politics into Science. **JAMA**, v. 324, n.1, p. 2161-2162, 2020.
- SINGH, B., et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of Covid-19. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2, n. 13587, 2021.
- WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. **N Engl J Med**, v. 384, n. 1, p. 497-511, 2021.
- ZHOU, D., et al. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression, **J Antimicr Chemotherapy**, v. 75, n. 7, p. 1667-1670, 2020.

CAPÍTULO XIII

TOXICIDADE DA AZITROMICINA EM USO ISOLADO OU COMBINADO NO CONTEXTO DA COVID-19

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-13

Bruna Caroline de Freitas Borges¹
Cíntia Fernandes Rodrigues Maia¹
Gabriel de Albuquerque Vasconcelos¹
Milena Vieira Madeira¹
Sandriele Santos Barbosa¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde anunciou que o mundo se encontrava em uma pandemia causada por um vírus recém identificado, o SARS-CoV-2, responsável pela doença denominada de COVID-19, marcando um desafio para os profissionais e serviços de saúde. Desde então e até o presente momento, ainda não foi identificado tratamento eficaz contra essa doença e, assim, vários fármacos têm sido utilizados como alternativa terapêutica mesmo sem evidências de sua eficácia contra o vírus. Nesse contexto, a antimicrobiana azitromicina ganhou notoriedade por potencialmente apresentar efeitos para o tratamento da COVID-19, o que estimulou seu uso irracional e desmedido deste fármaco, aumentando as chances de efeitos adversos e tóxicos no organismo. O objetivo desta pesquisa bibliográfica foi avaliar, a partir da literatura científica disponível, os efeitos tóxicos decorrentes do uso abusivo da azitromicina a curto e médio prazo no contexto da COVID-19. Foram descritos efeitos sobre os sistemas cardíaco, renal, hepático e auditivo, bem como as complicações advindas da associação da azitromicina com outros fármacos. A falta de evidências científicas que atestem a real eficácia da azitromicina no tratamento da COVID-19 e os potenciais efeitos adversos e tóxicos que podem ocorrer a partir de seu uso, devem ser levados em consideração para a instituição da terapêutica desta infecção com o referido antimicrobiano.

Palavras-chave: Azitromicina. Efeitos adversos. Efeitos colaterais. Interações medicamentosas. COVID-19.



1. INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde anunciou que o mundo se encontrava em uma pandemia causada por um vírus recém identificado, o SARS-CoV-2, responsável pela doença denominada de COVID-19, marcando um desafio para os profissionais e serviços de saúde. A partir de então, muito se tem buscado uma cura para essa doença e controle da pandemia, através de estratégias diversas como o reposicionamento de fármacos, através da utilização de fármacos já disponíveis de diferentes classes como antivirais, antimáricos e antimicrobianos, a exemplo da azitromicina. Todavia, esses medicamentos não possuem uma eficiência comprovada contra o SARS-CoV-2, além de apresentarem potencial tóxico (CHOUDHARY R et al., 2020).

A azitromicina é um antimicrobiano macrolídeo, utilizado para o tratamento de infecções como bronquite, pneumonia e infecções causadas por *Mycobacterium avium complex*. Um estudo *in vitro* realizado por um grupo de pesquisadores da Universidade do Novo México, sinalizou que esse medicamento possuiria efeitos potenciais para o tratamento da COVID-19 (CHOUDHARY et al., 2020). Embora com frágeis evidências, mundialmente ocorreu um aumento exponencial no uso de azitromicina, que passou a ser usada em terapia única ou combinada com cloroquina/hidroxicloroquina, para prevenção e/o tratamento de COVID-19 (BEYZAROV et al., 2020)

O objetivo desta pesquisa bibliográfica foi avaliar, a partir da literatura científica disponível, os efeitos tóxicos decorrentes do uso abusivo da azitromicina a curto e médio prazo no contexto da COVID-19.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa bibliográfica foi realizada a partir de uma revisão de literatura, cujos resultados foram apresentados em uma perspectiva narrativa de natureza qualitativa. Nesse tipo de produção científica, a pesquisa é elaborada com base em material já publicado, fazendo uma análise e organização destes e uma interpretação no que tange ao atendimento ao objetivo da investigação.

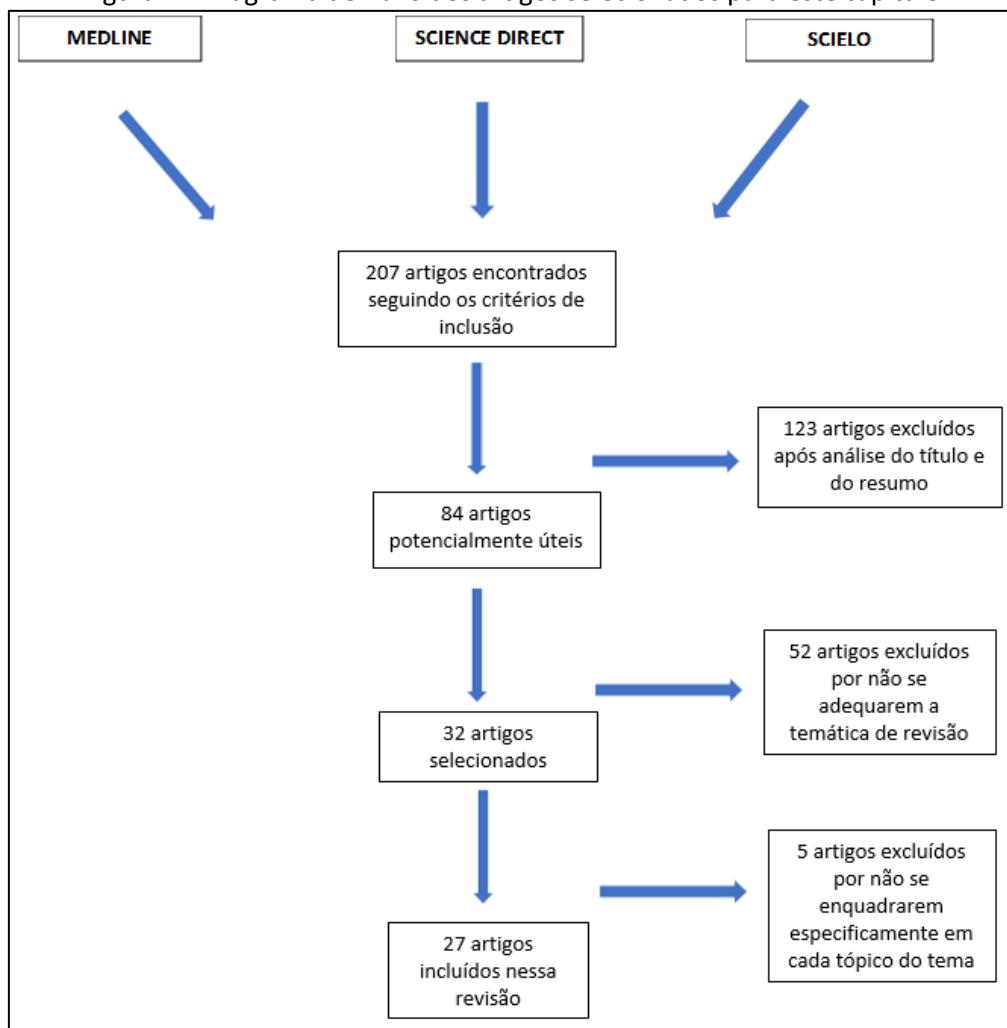
As fontes de pesquisa utilizadas foram as bases de dados bibliográficas MEDLINE, ScienceDirect e SciELO, nas quais foram usadas as seguintes combinações de

descritores: (Azithromycin AND Toxicity AND COVID-19), (Azithromycin AND Cardiotoxicity AND COVID-19), (Azithromycin AND “Adverse Effects” AND COVID-19), (Azithromycin AND Cardiotoxicity AND COVID-19), (Azithromycin AND hepatotoxicity AND COVID-19), (Azithromycin AND “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” AND COVID-19), (Azithromycin AND “Acute Kidney Injury” AND COVID-19) e (Azithromycin AND “Drug Interactions” AND COVID-19); (Azithromycin AND “Acute Kidney Injury” AND COVID-19).

Foram incluídos artigos originais ou de revisão com abordagem referente à temática da pesquisa, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre os anos de 2016 e 2021, disponíveis na íntegra. Produções que não atenderam aos critérios de seleção foram excluídas. Dessa forma, 27 produções científicas foram selecionadas para compor esta revisão.

A Figura 1 representa o fluxo de etapas da pesquisa.

Figura 1 – Diagrama de fluxo dos artigos selecionados para este capítulo



Fonte: Autoria própria.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Após a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarar pandemia da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), várias terapias vêm sendo utilizadas em seu tratamento, algumas das quais sem aprovação em protocolos pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América. Dessa forma, profissionais médicos comumente têm confiado em estudos clínicos de pequena escala para reaproveitar medicamentos e tratamentos previamente aprovados por órgãos reguladores, visando à eficácia contra o SARS-CoV-2, o que é definido como reposicionamento de fármacos (CHARREZ et al., 2021).

Nesse contexto, algumas das drogas empregadas em potenciais tratamentos para COVID-19 incluem a cloroquina, uma droga imunossupressora e antiparasitária - e seu análogo hidroxicloroquina - e a azitromicina, antimicrobiano macrolídeo com propriedades imunomoduladoras e antivirais (JORDAAN et al., 2021).

Isolada ou em associações, a azitromicina apresenta potencial tóxico sobre diferentes órgãos ou sistemas descritos a seguir.

3.1. NEFROTOXICIDADE

Apesar de haver relatos de nefrotoxicidade possivelmente induzida pela azitromicina, não há evidências robustas que comprovem esse efeito adverso. Entretanto, no contexto da COVID-19, a Lesão Renal Aguda (LRA) é a principal manifestação de nefrotoxicidade pelo uso da azitromicina, presente em, aproximadamente, 5% dos pacientes que usaram essa droga (BEYZAROV et al., 2021).

A LRA é frequente no contexto de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) por COVID-19 (20%-40% dos casos) em virtude da depleção volêmica e da resposta inflamatória sistêmica (ALMEIDA et al., 2021). Na infecção pelo SARS-CoV-2, uma coorte mostrou significância estatística do uso combinado da hidroxicloroquina com a azitromicina como fator de risco para LRA na COVID-19 grave, seja pela nefrotoxicidade direta ou pela cardiototoxicidade dessa associação (ALMEIDA et al., 2021). Nesse estudo, não houve significância estatística do uso isolado de cada uma dessas drogas, mas apenas de seu uso combinado (ALMEIDA et al., 2021). Um outro estudo observacional de Tarragón et al. (2021) também não encontrou relação entre o

uso de azitromicina ou hidroxicloroquina isoladamente com a incidência de LRA em pacientes hospitalizados por COVID-19, porém, não analisou o risco da combinação dessas drogas.

A hidroxicloroquina é tóxica para os túbulos renais e arritmias induzidas pelo seu uso podem levar à LRA pré-renal. Portanto, Almeida et al. (2021) sugerem que a azitromicina possivelmente potencializa esses efeitos da hidroxicloroquina nos pacientes com COVID-19 grave. Devem ser consideradas as limitações desse estudo, que tem uma amostra pequena, é unicêntrico e tem variáveis confundidoras que predispõem à LRA nos pacientes da amostra, como seu quadro clínico grave (ALMEIDA et al., 2021).

Um caso de LRA associado à síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) cuja causa não foi confirmada, mas que foi desencadeada após início da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina, foi relatado (HERMAN et al., 2020).

3.2. EFEITOS OTOTÓXICOS

A ototoxicidade causada por fármacos é uma perturbação na audição e/ou no vestíbulo, podendo ser de caráter transitório ou permanente. Dentre os sinais e sintomas apresentados em casos de ototoxicidade, pode se destacar, zumbidos, perda auditiva neurosensorial e vertigens (FIGUEIREDO, 2004).

No contexto da pandemia de COVID-19, houve uma exacerbação na prescrição de vários medicamentos simultaneamente, o que aumentou as chances do surgimento de ototoxicidade, visto que essa é uma característica compartilhada entre algumas das drogas propostas para o tratamento da SARS-CoV-2 (CIORBA et al.;2020). Dentre os medicamentos mais prescritos estão os antimaláricos cloroquinas e hidroxicloroquina e a azitromicina, fármacos com potencial ototóxico conhecido, potencializado pelo uso em associação dessas drogas. A combinação de azitromicina e hidroxicloroquina já foi relacionada com zumbido e com perda auditiva neurosensorial reversível e irreversível (CIORBA et al., 2020).

Isoladamente, a azitromicina tem potencial ototóxico de baixo nível e não apresenta tais efeitos no uso de curta duração (ALRWISAN et al., 2018). Além disso, é

importante ressaltar que a gravidade dos casos depende da dose, da duração da terapia e fatores relacionados ao paciente. (CIORBA et al., 2020).

Assim, mesmo que a ototoxicidade causada pela azitromicina seja um evento incomum, é importante se atentar a possíveis interações com outros fármacos que possuem o mesmo potencial e evitar uso de altas doses por longos períodos, haja vista que a gravidade da lesão auditiva está intimamente relacionada a esses fatores.

3.3. HEPATOTOXICIDADE

A lesão hepática induzida por medicamentos é importante causa de insuficiência hepática aguda. Diversos fármacos antimicrobianos têm potencial hepatotóxico, embora não seja um evento comum de ocorrer (SANTOS et al., 2021).

Martinez et al. (2014) relatam que são raros os casos de hepatotoxicidade pelo uso de azitromicina e a literatura publicada limita-se a relatos de casos isolados. A lesão hepática causada por drogas cursa com apresentações clínicas variáveis, geralmente tem padrão hepatocelular ou colestático. Os indivíduos que desenvolvem hepatotoxicidade apresentam elevação das transaminases e sintomas como fadiga, náuseas, prurido, dor abdominal e icterícia. Segundo esse mesmo estudo, o tempo para o início dos sintomas após terapia com azitromicina é de uma a três semanas.

Durante a pandemia de COVID-19, o uso de azitromicina em associação com outros fármacos foi muito difundido, poucos estudos sinalizam uma possível hepatotoxicidade relacionada ao uso de azitromicina em monoterapia em pacientes com COVID-19, havendo relatos de efeitos hepatotóxicos em indivíduos que fizeram uso azitromicina associada com hidroxicloroquina e outros fármacos (FALCÃO, 2020).

3.4. EFEITOS CARDIOTÓXICOS

A cardiotoxicidade é a principal causa de descontinuação do desenvolvimento de novos fármacos e da interrupção do uso de fármacos já aprovados, sendo, portanto, um importante ponto de limitação para o uso de diferentes medicamentos e/ou combinações (JORDAAN et al., 2021).

Estudos observacionais recentes já descreveram benefícios clínicos com o uso da combinação de azitromicina e cloroquina ou hidroxicloroquina contra a COVID-19, embora existam preocupações acerca da eficácia e segurança do uso de tais drogas (LIU

et al., 2021). Os pacientes em UTI recebem politerapia com tais medicamentos, os quais potencialmente ocasionam manifestações cardiotóxicas, sobretudo prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) e arritmia de *torsades de pointes* (TdP) no eletrocardiograma (ECG). No que concerne à exposição à azitromicina isoladamente, na ausência de hidroxicloroquina, constatou-se aumento da incidência de marcadores de pró-arritmia em todas as concentrações testadas no estudo em questão, inclusive na concentração plasmática livre terapêutica, achados sugestivos de alto risco de pró-arritmia desta droga (JORDAAN et al., 2021).

Ademais, estudos evidenciam que, assim como a Cloroquina, a azitromicina está associada a alto risco de pró-arritmia no cardiomiócito humano, bem como a hidroxicloroquina, quando associada à azitromicina em concentração terapêutica, conforme um modelo experimental de contratilidade de cardiomiócitos humanos adultos e saudáveis (CHARRES et al., 2021). Vários estudos de caráter observacional relataram elevação do risco de prolongamento do segmento QTc em pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina e azitromicina, em contrapartida ao tratamento com Hidroxicloroquina isolada (LEVETT et al., 2020).

A azitromicina exerce efeitos inibitórios modestos sobre diversos canais iônicos cardíacos, o que foi evidenciado por estudos recentes, nos quais a exposição aguda à azitromicina foi associada à redução da corrente rápida de Sódio (INa) e a exposição crônica, ao aumento do pico da corrente rápida e aumento da corrente tardia de Sódio (INaL). Em estudo empregando modelos de células e tecidos ventriculares humanos, visando a avaliar os efeitos da azitromicina na eletrofisiologia cardíaca humana, apresentaram-se achados de alteração na condução e repolarização do potencial de ação que podem aumentar o risco de arritmia ventricular, em concentrações mais altas da droga (LIU et al., 2021). Outrossim, pacientes tratados com azitromicina apresentaram risco de mortalidade significativamente mais elevado, em detrimento de outros antibióticos como amoxicilina ou ciprofloxacina, devido à cardiototoxicidade da azitromicina, que pode produzir estresse oxidativo, apoptose miocárdica, induzindo alterações no ECG, infarto agudo do miocárdio e morte (MANSOUR et al., 2021).

Em contrapartida, outros autores evidenciaram uma menor mortalidade cardiovascular com o uso de azitromicina, devido a um menor efeito arrítmico da droga

e menor triangulação da forma do potencial de ação, quando administrada isoladamente (UZELAC et al., 2021, no prelo).

3.5. USO DA AZITROMICINA EM ASSOCIAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA COVID-19

3.5.1. ASSOCIAÇÃO COM HIDROXICLOROQUINA

A hidroxicloroquina (HCQ) tem sido a principal droga associada à azitromicina no contexto da COVID-19. Aparentemente, a HCQ aumenta a acidez do sistema da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), o que degradaria a proteína *spike* do SARS-CoV-2 quando esta se ligasse à enzima, interferindo na entrada do vírus na célula (HACHE et al., 2021). O efeito da HCQ seria sinérgico ao da azitromicina, que parece interagir a nível da ligação entre proteína *spike* e ECA2 (HACHE et al., 2021).

Tanto a azitromicina quanto a hidroxicloroquina podem prolongar o intervalo QT, o que predispõe à ocorrência do fenômeno R sobre T (transmissão do estímulo despolarizante no momento da repolarização do miocárdio), levando à *torsade de pointes*, taquiarritmia ventricular polimórfica grave, geralmente entre o 3º e 4º dia de tratamento (HACHE et al., 2021; NAKSUK et al., 2020). Esse efeito adverso da combinação é mais incidente quanto maior a dose cumulativa dessas drogas, que é baixa no curto período em que tal combinação é usada no tratamento da COVID-19 (HACHE et al., 2021). Em um estudo multicêntrico em 13 hospitais, com amostra de 3629 pacientes usando hidroxicloroquina e azitromicina, 37 desenvolveram prolongamento do intervalo QT, levando à interrupção do tratamento (SALEH et al., 2020). Uma revisão sistemática concluiu que o número necessário para causar danos do efeito adverso cardiovascular dessa associação é 363 na população geral e 69 na população acima de 80 anos e que esse efeito é mais comum em pacientes acima de 60 anos ou com outros fatores de risco cardiovasculares (SIMMERING et al., 2020).

Observa-se, também, o maior risco de prolongamento do intervalo QT e de arritmias, em uso de outros fármacos que tenham esse mesmo efeito adverso, além da azitromicina e da hidroxicloroquina. Dentre essas drogas, destacam-se a maioria dos antipsicóticos e antieméticos antidopaminérgicos, inibidores da bomba de prótons, antidepressivos, como citalopram e escitalopram, e antiarrítmicos, como a amiodarona (HACHE et al., 2021). Distúrbios eletrolíticos, principalmente, hipocalêmia e

hipomagnesemia, comuns na COVID-19, também podem facilitar a ocorrência de arritmias (HACHE et al., 2021).

Os estudos avaliados no presente trabalho sugerem que a combinação de azitromicina e hidroxicloroquina é segura, desde que sejam adotados os cuidados necessários para pacientes com maior risco de desenvolver arritmia (HACHE et al., 2021; NAKSUK et al., 2020; SALEH et al., 2020; RODEN et al., 2020; GAUTRETE et al., 2021; IZCOVICH et al., 2020; GYSELINCK et al., 2021).

Consensos internacionais apresentam protocolos para a segurança do uso da terapia combinada na infecção pelo SARS-Cov-2, como a avaliação do paciente para o risco de arritmogênese, monitoração através de eletrocardiograma com suspensão da terapia se intervalo QT > 500 ms, correção dos eletrólitos – principalmente potássio e magnésio – se alterados, além da descontinuação de outros fármacos que prolonguem o intervalo QT (RODEN et al., 2020; HACHE et al., 2021).

A substituição da azitromicina por doxiciclina em pacientes com contraindicação para o uso de azitromicina combinada à hidroxicloroquina já foi sugerida por Gautrete et al. (2021).

No que tange a evidências dessa terapia combinada, uma metanálise estudou os efeitos adversos de algumas drogas usadas no tratamento da COVID-19 na qual só foi encontrado um ensaio clínico randomizado ($n=667$) que analisou efeitos adversos cardiovasculares e gastrointestinais da terapia combinada da azitromicina com a hidroxicloroquina, o qual observou baixo risco relativo, mas não significativo estatisticamente (IZCOVICH et al., 2020). Uma revisão de literatura publicada em janeiro de 2021 encontrou, na base de dados Medline seis estudos retrospectivos a favor, cinco estudos retrospectivos e um ensaio clínico randomizado neutros e dois estudos retrospectivos e um ensaio clínico randomizado contra o uso combinado de azitromicina e hidroxicloroquina (GYSELINCK et al., 2021).

3.5.2. ASSOCIAÇÃO COM OUTROS FÁRMACOS

A azitromicina apresenta efeito inibidor da glicoproteína P, podendo afetar o transporte de drogas como ciclosporina, tacrolimus, everolimus, dabigatran e apixaban. O uso concomitante de azitromicina e ciclosporina pode, raramente, elevar a

concentração sérica da ciclosporina deve-se ter cuidado com a combinação desses fármacos (HACHE et al., 2021).

O *delirium* é uma síndrome comum em pacientes com COVID-19, podendo levar o paciente a extrair o tubo da ventilação mecânica espontaneamente. Nesses casos, o uso de antipsicóticos, principalmente haloperidol, se faz necessário (BILBUL et al., 2020). O uso de azitromicina, quando associado a antipsicóticos, com ou sem a combinação com hidroxicloroquina, aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT (BILBUL et al., 2020; PLASENCIA-GARCÍA et al., 2021). Portanto, deve ser ponderado o risco-benefício do uso concomitante de azitromicina e antipsicóticos e, quando for necessário, o paciente deve ser acompanhado de monitorização com ECG e dosagem de eletrólitos (BILBUL et al., 2020).

Assim, diante do risco de cardiototoxicidade, os antipsicóticos podem ser agrupados em três grupos com relação ao uso combinado com a azitromicina: os não recomendados (ziprasidona, zuclopentixol, clorpromazina, haloperidol e levomepromazina), os recomendados com precaução (amissulprida, aripiprazol, clozapina, paliperidona, zuclopentixol e quetiapina) e os recomendados (asenapina, lurasidona, olanzapina, risperidona, cariprazina e brexpiprazol) (PLASENCIA-GARCÍA et al., 2021).

Também o potencial hepatotóxico da azitromicina em associação a quaisquer outras drogas que causam danos hepáticos foi elencado na revisão de Bilbul et al. (2020). Além disso, a associação do antiviral remdesivir com azitromicina ou outros antimicrobianos macrolídeos é descrita como tendo um elevado potencial de toxicidade sobre o fígado (GÓMEZ-MORENO, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados revelam que a azitromicina apresenta potencial nefrotoxicidade, sendo a lesão renal aguda sua principal manifestação, além de ter baixo risco do desenvolvimento de ototoxicidade. Quanto à hepatotoxicidade, raros são os casos relacionados ao uso do antibiótico. Outrossim, há controvérsia no que concerne aos efeitos cardiotóxicos da azitromicina, uma vez que alguns estudos sugerem alto risco do desenvolvimento de arritmias, enquanto outros indicam menor efeito arrítmico da droga. Porém, os impactos da associação do antibiótico com outros medicamentos

foram elencados com maior notoriedade, principalmente o uso concomitante da azitromicina com antipíssicóticos e/ou com hidroxicloroquina, aumentando a cardiotoxicidade, ototoxicidade, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade.

REFERÊNCIAS

- ALRWISAN, Adel; ANTONELLI, Patrick J.; BRUMBACK, Babette A.; WEI, Yu-Jung; WINTERSTEIN, Almut G. Azithromycin and Sensorineural Hearing Loss in Adults: a retrospective cohort study. **Otology & Neurotology**, [S.L.], v. 39, n. 8, p. 957-963, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mao.0000000000001887>. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Alrwisan+A&cauthor_id=29965935. Acesso em: 22 jun. 2021.
- BEYZAROV, Elena et al. Global safety database summary of COVID-19-related drug utilization-safety surveillance: a sponsor's perspective. **Drug Safety**, v. 44, n. 1, p. 95-105, 2021.
- BILBUL, Melanie et al. Psychopharmacology of COVID-19. **Psychosomatics**, v. 61, n. 5, p. 411-427, 2020.
- CHARREZ, Bérénice et al. In vitro safety “clinical trial” of the cardiac liability of drug polytherapy. **Clinical and Translational Science**, v. 14, n.3, p. 1155-1165, 2021.
- CHOUDHARY, Renuka; SHARMA, Anil K. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. **New microbes and new infections**, v. 35, p. 100684, 2020.
- CIORBA, Andrea; CORAZZI, Virginia; SKARŠYŃSKI, Piotr Henryk; SKARŠYŃSKA, Magdalena B; BIANCHINI, Chiara; PELUCCHI, Stefano; HATZOPOULOS, Stavros. Don't forget ototoxicity during the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic! **International Journal of Immunopathology And Pharmacology**, [S.L.], v. 34, p. 205873842094175, jan. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2058738420941754>. Disponível em: http://portal.revistas.bvs.br/transf.php?xsl=xsl/titles.xsl&xml=http://catserver.bireme.br/cgi-bin/wxis1660.exe/?IsisScript=../cgi-bin/catrevistas/catrevistas.xis|database_name=TITLES|list_type=title|cat_name=ALL|from=1|count=50&lang=pt&comefrom=home&home=false&task=show_magazines&request_made_adv_search=false&lang=pt&show_adv_search=false&help_file=/help_pt.htm&connector=ET&search_exp=Int%20J%20Immunopharmacol%20Pharmacol. Acesso em: 22 jun. 2021.
- DE ALMEIDA, Danilo Candido et al. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. **PLoS One**, v. 16, n. 5, p. e0251048, 2021.



FALCÃO, Melissa Barreto; CAVALCANTI, Luciano Pamplona de Góes; FILGUEIRAS FILHO, Nivaldo Menezes; BRITO, Carlos Alexandre Antunes de. Case Report: hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with covid-19. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.L.], v. 102, n. 6, p. 1214-1216, 3 jun. 2020. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0276>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314698/>. Acesso em: 14 jun. 2021.

FIGUEIREDO, Marcelo Cardoso. Antimaláricos e ototoxicidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 212-214, 04 mar. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/WmRt5ptTHk8CbcFBVpt3x4d/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 14 jun. 2021.

GAUTRET, Philippe et al. Safety profile of hydroxychloroquine and azithromycin combined treatment in COVID-19 patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 57, n. 1, p. 106236, 2021.

GÓMEZ-MORENO, G. Remdesivir-COVID-19: drug interactions in dentistry. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 18, p. 9739-9743, 2020.

GYSELINCK, Iwein et al. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 8, n. 1, p. e000806, 2021.

HACHE, Guillaume et al. Combination of Hydroxychloroquine Plus Azithromycin As Potential Treatment for COVID-19 Patients: Safety Profile, Drug Interactions, and Management of Toxicity. **Microbial Drug Resistance**, v. 27, n. 3, p. 281-290, 2021.

HERMAN, Anne et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a patient with COVID-19. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 12, p. e768-e700, 2020

IZCOVICH, Ariel et al. Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine, and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomized trials. **medRxiv**, 2020. Pré-print. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.16.20232876v1>. Acesso em: 22 jun. 2021.

JAVORAC, Dragana; GRAHOVAC, Lazar; MANIĆ, Luka; STOJILKOVIĆ, Nikola; ANDĚLKOVIC, Milena; BULAT, Zorica; ČOSIĆ, Danijela Đukić -; CURCIC, Marijana; DJORDJEVIC, Aleksandra Buha. An overview of the safety assessment of medicines currently used in the COVID-19 disease treatment. **Food And Chemical Toxicology**, [S.L.], v. 144, p. 111639, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2020.111639>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707160/>. Acesso em: 22 jun. 2021.

JORDAAN, Pierre et al. Cardiotoxic potential of hydroxychloroquine, chloroquine and azithromycin in adult human primary cardiomyocytes. *Toxicological Sciences*, v. 180, n. 2, p. 356-368, 2021.

LEVETT, Jeremy Y. et al. Cardiovascular Pathophysiology, Epidemiology, and Treatment Considerations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *CJC Open*, v. 3, n. 1, p. 28-40, 2020.

LIU, Yizhou et al. In silico investigation of pro-arrhythmic effects of azithromycin on the human ventricle. *Biochemistry and Biophysics Reports*, v. 27, p. 101043, 2021.

MANSOUR, Basma S. et al. Protective effect of Rosuvastatin on Azithromycin induced cardiotoxicity in a rat model. *Life Sciences*, v. 269, p. 119099, 2021.

MARTINEZ, Melissa A.; VUPPALANCHI, Raj; FONTANA, Robert J.; STOLZ, Andrew; KLEINER, David E.; HAYASHI, Paul H.; GU, Jiezhun; HOOFNAGLE, Jay H.; CHALASANI, Naga. Clinical and Histologic Features of Azithromycin-Induced Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 369-376, 1 fev. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.054>. Disponível em:

http://portal.revistas.bvs.br/transf.php?xsl=xsl/titles.xsl&xml=http://catserver.bireme.br/cgi-bin/wxis1660.exe/?IsisScript=..//cgi-bin/catrevistas/catrevistas.xis|database_name=TITLES|list_type=title|cat_name=ALL|from=1|count=50&lang=pt&comefrom=home&home=false&task=show_magazines&request_made_adv_search=false&lang=pt&show_adv_search=false&help_file=/help_pt.htm&connector=ET&search_exp=Clin%20Gastroenterol%20Hepatol. Acesso em: 14 jun. 2021.

NAKSUK, Niyada; LAZAR, Sorin; PEERAPHATDIT, Thoetchai. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, v. 9, n. 3, p. 215-221, 2020.

PLASENCIA-GARCÍA, Beatriz Oda et al. Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *Psychopharmacology*, v. 238, n. 2, p. 229-240, 2021.

RODEN, Dan M. et al. Considerations for drug interactions on QTc interval in exploratory COVID-19 treatment. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, n. 20, p. 2623-2624, 2020.

SALEH, Moussa et al. Safely Administering Potential QTc Prolonging Therapy Across a Large Health Care System in the COVID-19 Era. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, v. 13, n. 11, p. e008937, 2020.

SANTOS, Genario; FIGUEIRA, Estela Regina Ramos; D'ALBUQUERQUE, Luiz Augusto Carneiro; LISBOA, Paulo Bittencourt; ALMEIDA, Marcio Dias de; FILGUEIRA, Norma Arteiro; BOIN, Ilka; PORTA, Gilda; SILVA, Rita de Cássia Martins Alves da;

VIANA, Cyntia Ferreira Gomes. Evaluation of drug-induced liver injury as etiology for acute liver failure in Brazil. **Annals of Hepatology**, [S.L.], v. 23, p. 100310, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100310>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268121000090?via%3Dihub>. Acesso em: 13 jul. 2021.

SIMMERING, Jacob E. et al. The cardiovascular effects of treatment with hydroxychloroquine and azithromycin. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 40, n. 9, p. 978-983, 2020.

TARRAGÓN, Blanca et al. Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19. **Nefrologia**, v. 41, n. 1, p. 34-40, 2021.

UZELAC, Ilija et al. Quantifying Arrhythmic Long-QT Effects of Hydroxychloroquine and Azithromycin with Whole Heart Optical Mapping and Simulations. **Heart Rhythm** 02, 2021. No prelo. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.06.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666501821001173>. Acesso em: 13 jul. 2021.

CAPÍTULO XIV

RISCOS DO USO INDISCRIMINADO DE IVERMECTINA POR PACIENTES COM COVID-19

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-14

Ada Cordeiro de Farias¹
Anderson Luz do Nascimento¹
Daiana Maria Gomes do Nascimento¹
Hellen Cryslen Bernardo Bezerra¹
Marina Santos Barroso¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico(a) do Curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do Curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A ivermectina (IVM) é um fármaco antiparasitário utilizado há mais de 30 anos na medicina humana para o tratamento de algumas parasitoses. Nos últimos anos, observou-se que esse fármaco também apresenta potencial efeito antiviral contra diversos vírus de RNA. Com a explosão da pandemia por SARS-CoV-2, surgiram estudos com o objetivo de avaliar o uso da IVM como um possível tratamento e/ou profilaxia contra a infecção causada por este vírus, a COVID-19. Todavia, a falta de protocolos definidos levou a adoção, por parte da população, à prática de automedicação, mesmo sem grandes estudos que comprovem sua eficácia e segurança. O objetivo deste estudo foi avaliar se o uso indiscriminado da IVM para o tratamento da COVID-19 pode desencadear intoxicação aguda ou crônica em pacientes com esta infecção. Observou-se que a prática da automedicação, embora aparentemente inofensiva, deve ser evitada, pois há riscos de interações da IVM com outros fármacos, além da possibilidade da existência de predisposição genética individual à intoxicação por uso deste medicamento.

Palavras-chave: Ivermectina. COVID-19. Tratamento. Toxicidade.



1. INTRODUÇÃO

A ivermectina (IVM) é um fármaco antiparasitário introduzido, inicialmente, na medicina veterinária e utilizado há mais de 30 anos na medicina humana pela sua potente atividade contra um amplo espectro de nematoides parasitos, como a *Onchocerca volvulus*, e alguns artrópodes, incluindo piolhos e ácaros (LAING, 2017).

Derivada quimicamente da avermectina B1, um componente de bactérias da espécie *Streptomyces*, a ação antiparasitária da IVM ocorre pela potenciação do neurotransmissor GABA e ligação aos canais de Cl⁻ dependentes de glutamato para causar a morte do parasito (LAING, 2017).

Por ter sido demonstrada sua segurança para utilização em humanos, a IVM começou a ser testada como agente terapêutico contra outros agentes infecciosos, incluindo vírus. Há relatos de propriedades antivirais da IVM *in vitro* contra um amplo espectro de vírus de RNA, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus da dengue (DENV) (JANS, 2020).

Nesse sentido, com a explosão da pandemia de SARS-CoV-2, um vírus de RNA, e a corrida em busca de medicamentos já existentes e seguros que apresentassem alguma atividade antiviral contra esse vírus, surgiram estudos avaliando o uso da IVM como um possível tratamento e/ou profilaxia contra a COVID-19, infecção causada pelo SARS-CoV-2. O primeiro estudo, em 2020, demonstrou que a utilização de 5µM de IVM foi capaz de reduzir 99,98% do RNA viral de células infectadas com o vírus SARS-CoV-2 *in vitro* (CARLY, 2020).

É importante salientar que os experimentos laboratoriais não refletem a realidade das infecções que ocorrem no organismo; assim, o real potencial da IVM como antiviral só pode ser demonstrado em estudos clínicos (JANS, 2021). Entretanto, a ampla divulgação midiática referente à forma de profilaxia e tratamento contra a COVID-19 sem comprovação científica relativa à segurança, eficácia ou efetividade, resultou no uso irracional de vários medicamentos, incluindo a IVM. Este fato é comprovado pelos dados referentes à venda desse fármaco, que apresentou uma alta de 829% no ano de 2020 (MELO, 2021).

Conforme a FIOCRUZ (2019), os medicamentos são os principais agentes causadores de intoxicação humana registrado no Brasil. Assim, o objetivo deste estudo

é avaliar se o uso indiscriminado da IVM para o tratamento da COVID-19 pode desencadear intoxicação aguda ou crônica em pacientes com essa infecção.

2. METODOLOGIA

Este trabalho é resultante de uma pesquisa bibliográfica, apresentada como revisão narrativa. Para sua elaboração, foram pesquisadas produções científicas sobre o tema nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO, ScienceDirect e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) durante o mês de junho de 2021. Os descritores e as palavras-chave utilizados foram: “ivermectin”; “COVID-19”; “SARS-CoV-2”; “infecções por coronavírus”; “coronavírus infections”; “betacoronavírus”; “self medication”; “therapy”; “pharmacokinetics”; “pharmacology”; “therapeutics uses”. Estes descritores e palavras-chave foram aplicados nas bases de dados apropriadas de modo combinado, gerando resultados para cada tópico apresentado nesta revisão. Foram incluídas produções científicas com temática compatível com a proposta deste estudo, publicados nos idiomas português, inglês, espanhol, alemão e francês, sem recorte temporal. A partir da análise dos títulos, resumos, textos completos e após a remoção de duplicatas, resultaram 56 artigos utilizados nesta produção. Além disso, foram utilizadas notas de instituições governamentais nacionais e internacionais e matéria da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) publicados em meio eletrônico, assim como uma diretriz da Organização Mundial da Saúde e o livro referência em Farmacologia.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. CARACTERÍSTICAS FARMACODINÂMICAS, FARMACOCINÉTICAS E INDICAÇÕES DA IVERMECTINA

3.1.1. FARMACODINÂMICA

A ação antiparasitária da IVM acontece decorrente da imobilização dos parasitos por indução de uma paralisia tônica da sua musculatura, a qual ocorre por intermédio da ligação seletiva à receptores de neurotransmissores específicos, sendo eles atuantes nas sinapses motoras periféricas do parasito. O efeito antiparasitário resulta, portanto,

da supressão da condução de impulsos nervosos nas sinapses de nervo-músculo de artrópodes e nas sinapses interneuronais dos nematódeos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; DOURMISHEV; DOURMISHEV; SCHWARTZ, 2005).

De forma mais específica, o que acontece é um bloqueio da transmissão química por intermédio das sinapses que usam os canais de cloreto bloqueados por glutamato (alvo primário) ou canais de cloreto regulados por ácido γ -aminobutírico (GABA), apresentando, ainda, atividade em canais de cloreto sensíveis ao pH, receptores gabaérgicos e histaminérgicos. Porém, a IVM não tem efeito nas sinapses que são bloqueadas por outros neurotransmissores, como serotonina, acetilcolina e norepinefrina. É importante citar que esse medicamento é bem tolerado pelos mamíferos, tendo em vista que, nestes, os canais de cloreto bloqueados por glutamato ou pelo GABA tem a sua localização somente no sistema nervoso central. Ademais, esse fármaco não penetra na barreira hematoencefálica (DOURMISHEV; DOURMISHEV; SCHWARTZ, 2005; CRUMP, 2017).

Os canais de cloreto bloqueados por glutamato são expressos especialmente em invertebrados, causando um aumento na condutância desses íons, hiperpolarizando, assim, a membrana da célula e bloqueando a inibição da neurotransmissão que ocorre nos neurônios e nos miócitos, acarretando a paralisia e na morte de parasitos. Um recente estudo demonstrou que há nesse processo, um aumento da amplitude da corrente sináptica e do tempo de decaimento (DOURMISHEV; DOURMISHEV; SCHWARTZ, 2005; RIZZO, 2020; KHAN SHARUN et al., 2019).

Além disso, a ação antiparasitária da IVM afeta a alimentação e a reprodução dos nematódeos. Em relação a alimentação, o que ocorre é que os canais de cloreto controlados por glutamato estão expressos nas células dos músculos da faringe desses parasitos, o que tem compatibilidade com o efeito de inibição potencializado e acentuado das avermectinas no comportamento da alimentação desses vermes. Já no tocante da reprodução, esse fármaco pode atuar bloqueando a saída de microfilárias do útero das fêmeas (KINOBE; OWENS, 2021; SANGSTER; GILL, 1999; BIANCO et al., 1985).

De acordo com estudos pré-clínicos, a IVM apresenta propriedades anti-inflamatórias *in vitro* e *in vivo* (em camundongos), as quais estão associadas com a inibição do fator nuclear-kB (NF-kB) induzida por polissacarídeo (LPS) de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-1b e IL-6 em

macrófagos (ZHANG et al., 2008). Além disso, o fármaco faz a inibição da fosforilação de c-Jun N-terminal quinase (JNK), quinase regulada por sinal extracelular 1/2 (ERK1/2) e p38, também induzida por polissacarídeo, o que sugere bloqueio dos sinais de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) levando a supressão na expressão das enzimas óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e ciclooxigenase-2 (COX-2) (ZHANG et al., 2009).

Acrescida a essas ações, em diversos estudos *in vitro* e *in vivo* observou-se que a IVM apresenta atividade antineoplásica, a qual ocorre por diversos mecanismos, como a sua capacidade de inibição de proteínas resistentes à múltiplas drogas, além da via AKT/mTOR e do bloqueio que ocorre na via Wnt/TCF (fator de transcrição de células T). Este fármaco induz autofagia citostática, degradação da proteína quinase 1 ativada por p21 (PAK-1), apoptose dependente de caspase e morte imunogênica das células; também atua aumentando o nível de espécies reativas de oxigênio, além de inibir a proteína SIN 3. A IVM afeta o crescimento e a multiplicação celular do câncer, seja como ativadora de receptores de canais de cloreto, helicase de RNA, seja como indutora de estresse oxidativo e ainda de disfunção na mitocôndria. Somado a isso, esse medicamento tem papel antimitótico agindo na formação de novos vasos sanguíneos e na inibição de células-tronco que são doentes (LIU et al., 2020; MARKOWSKA et al., 2019).

Ademais, a IVM tem um potencial antiviral contra diversos vírus de RNA (como são os vírus da família coronavírus, à qual pertence o SARS-CoV-2) e de DNA, que pode estar associado à sua capacidade em inibir receptores que levam as proteínas do vírus para o núcleo da célula do hospedeiro, os receptores importinas α/β (IMP α/β) e, através desse mecanismo, ocorrer o bloqueio do trajeto das proteínas virais ao núcleo (CALY et al., 2020; SHARUN et al. 2020). Por causa dessa inibição, foi sugerida a potencial atividade antiviral contra o SARS-CoV-2. Estudos *in vitro*, utilizando um meio de cultura com células infectadas com o coronavírus em questão em contato com 5 μ M de IVM, tendo sido observada diminuição de 93% do RNA do vírus em 24 horas, havendo uma redução de 99,8% em 48 horas (CALY et al., 2020).

Mais especificamente, essa inibição atua impedindo o reconhecimento da sinalização pelo IMP α e age também mudando a sua estrutura e dificultando a heterodimerização que acontece entre IMP α com IMP β 1, heterodimerização esta que tem importantes papéis na infecção, seja de reconhecimento de sinalização, de ligação

e translocação por meio dos poros dos núcleos, seja por liberação da carga importada para o núcleo. Ademais, foi descrito uma provável função ionófora da IVM, de modo que essa droga poderia ocasionar um desequilíbrio de íons e, assim, interromper o potencial da membrana da célula, o que ameaçaria a sua funcionalidade e a sua integridade (JANS; WAGSTAFF, 2020; FULCHER; JANS, 2011; YANG et al., 2020; RIZZO, 2020; FORMIGA et al., 2021).

3.1.2. FARMACOCINÉTICA

Em humanos, a IVM pode ter a sua administração realizada tanto por via oral, quanto pela via tópica. A absorção do fármaco é 2,5 vezes mais rápida em pessoas que tiveram uma refeição prévia rica em lipídeos quando comparada a indivíduos em jejum (DEVELOUX, 2004; GUZZO et al., 2002; SAHNI; FELDMAN; TAYLOR, 2018). O pico plasmático ocorre entre 4 e 5 horas depois da administração oral, atingindo concentração máxima em até 10 horas após a administração por via tópica. A meia-vida terminal é longa, ocorrendo em, aproximadamente, 57 horas, com alguns fatores implicando nesta duração, como a depuração sistêmica baixa, em torno de 1 a 2 litros por hora, e um ampliado volume aparente de distribuição (ZENG et al., 1998; SAHNI; FELDMAN; TAYLOR, 2018).

Em relação à distribuição, a IVM se liga fortemente à albumina e é muito lipossolúvel, o que faz com que se distribua extensamente pelo organismo. Sua biotransformação acontece pelo CYPA4, no fígado e no intestino, convertendo a IVM em pelo menos 10 metabólitos, sendo derivados desmetilados e hidroxilados os principais. A concentração máxima plasmática dos metabólitos dura mais do que o medicamento original, o que indica a ocorrência de recirculação entero-hepática. A eliminação da IVM ocorre, em maior parte, através da bile e pelas fezes, sendo menos de 1% excretada sem alteração pela urina (ZENG et al., 1998; CHACCOUR; HAMMANN; RABINOVICH, 2017; DEEKS, 2015; CANGA et al., 2008).

3.1.3. INDICAÇÕES

A Organização Mundial da Saúde (OMS) conta com uma lista de medicamentos essenciais, dentre os quais está a IVM. Este fármaco tem diversos usos terapêuticos, inclusive em tratamentos *off-label*. É utilizada para o tratamento de doenças tropicais negligenciadas como a filariose linfática, oncocercose, estrongiloidíase e sarna. De modo

off-label, é utilizada para tratar larva migrans e miíases (PEDROSO et al. 2020). Há, ainda, o potencial de uso para tratamento de gnatostomíase e mansonelose (GONZALEZ; A GONZÁLEZ; UENO, 2012). Ademais, a sua utilização é feita em pacientes com pediculose, rosácea papulopustular e loíase (DEVELOUX, 2004). Outros usos menos comuns também ocorrem, como na ascaridíase, tricuríase e ancilostomíase (HEUKELBACH et al., 2004).

3.2. INTOXICAÇÃO POR IVERMECTINA

O crescente número de intoxicações em humanos, decorrentes da exposição a diferentes substâncias, a exemplo dos medicamentos, representa um grave problema de saúde pública em todo o mundo (OMS, 2020).

Estima-se que cerca de 250 milhões de pessoas utilizam anualmente a IVM no combate a doenças parasitárias, auxiliando no controle e tratamento das chamadas “doenças tropicais negligenciadas”, como a oncocercose, a filariose linfática e a estrongiloíase, dentre outras (CRUMP, 2017).

A IVM apresenta ampla margem de segurança nos seres humanos, visto que os canais de cloreto bloqueados por glutamato (GluCl) não são expressos em vertebrados, além do fato dos canais de cloretos regulados pelo GABA serem expressos no SNC e o fármaco não atravessar a barreira hematoencefálica (CRUMP, 2017; RIZZO, 2020). Consequentemente, a paralisia promovida pelo medicamento é seletiva aos invertebrados, sendo considerada com tendo satisfatório perfil de segurança terapêutica (CHHAIYAA et al., 2012).

As doses usuais de IVM objetivam fornecer, aproximadamente, 200 mcg do fármaco por quilograma (kg) de peso corporal. Recomenda-se uma dose de 14 mg de IVM para um adulto com 70 kg e dose de 3 mg para crianças de 15 kg. No entanto, há uma escassez de dados clínicos, não se recomendando o uso de IVM em crianças menores de 5 anos e/ou com peso inferior a 15 kg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Segundo Chandler (2018) a administração de IVM aos doentes faz parte dos protocolos de programas de saúde pública em alguns países do continente africano seriamente afetados pela oncocercose, com relatos de ocorrência de encefalopatia e coma decorrente do uso do fármaco em pacientes com infecção simultânea por outra espécie microfilarial, o *Loa loa*, que possui uma variante do gene MDR-1 o que, aparentemente, permitiria maior penetração da IVM no sistema nervoso central

humano. Ainda de acordo com Chandler (2018), alguns dos casos de efeitos tóxicos graves poderiam estar relacionados à ocorrência de interações fármacos, visto que medicamentos que são substratos das enzimas do complexo CYP3A4 também são substratos da glicoproteína-P (gp-P) de transporte codificada pelo gene MDR-1 (CHANDLER, 2018).

A glicoproteína-p (gp-P) foi descrita pela primeira vez em 1976 como uma glicoproteína de superfície presente na membrana citoplasmática. Esta é uma bomba de efluxo que pertence à família de transportadores, e que participa do fenômeno de resistência a múltiplos fármacos. Encontra-se amplamente distribuída nos tecidos e participa em variadas funções fisiológicas importantes (JUNIOR, 2013). A gp-P possui um papel crucial na absorção, distribuição, metabolização e excreção de muitos fármacos no organismo. Atua na proteção dos tecidos contra xenobióticos tóxicos e metabolitos endógenos, através da excreção destes compostos para o lúmen intestinal, além de promover a eliminação de fármacos do SNC. (JUNIOR, 2013).

Atualmente, o grande interesse global em relação à IVM está relacionado diretamente ao seu potencial uso no tratamento contra o SARS-CoV-2, uma emergência global de saúde pública (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020). Concomitantemente, o medo de lidar com o risco de vida pela COVID-19 para a qual não existem terapias efetivas, nem protocolos definidos de tratamento, levou a adoção, por parte da população, à prática de automedicação, dando ouvidos a divulgações midiáticas e informações não comprovadas cientificamente (PAUMGARTTEN, OLIVEIRA, 2020; MARTINS, REIS, 2020).

De um modo geral, a IVM possui atividade antiviral, seja devido tanto à sua capacidade em estimular a resposta imune do paciente quanto em inibir a replicação viral (JEAN, HSUEH, 2020). Para Schmith e colaboradores (2020), a administração de IVM conforme o protocolo aprovado pelo Food and Drug Administration dos Estados Unidos (FDA) seria insuficiente para se atingir as concentrações plasmáticas nos pulmões, sendo, portanto, ineficaz contra o SARS-Cov-2 (SCHMIT et al., 2020).

Logo, é perceptível que a segurança para o uso da IVM para o tratamento da COVID-19 ainda não pode ser assegurada, nem sua efetividade comprovada, pois há diversos fatores envolvidos que precisam ser avaliados, tais como a posologia ideal para ação no sítio principal de infecção pelo SARS-Cov-2, que são os pulmões, interações medicamentosas e possíveis reações adversas individuais (ANVISA, 2020; SBFC, 2020).

3.3. O USO DE IVERMECTINA NA COVID-19

Após a demonstração do efeito antiviral *in vitro* da IVM contra SARS-CoV-2, diversos ensaios clínicos foram realizados para avaliar a eficácia e a segurança desse fármaco no tratamento da COVID-19 (CALY et al., 2020).

Uma série de estudos realizados em 2020 e 2021 demonstraram benefícios no uso da IVM em pacientes infectados por SARS-CoV-2 no que se refere à redução do tempo de internação, à duração das queixas sintomáticas e à progressão para estado grave (CHACOUR et al., 2021; MAHMUD et al., 2021; SAMAHA et al., 2021; SHAHBAZNEJAD et al., 2021). Ao mesmo tempo, alguns estudos demonstraram negativação mais precoce do exame molecular para detecção do vírus (PCR) e modificação de fatores prognósticos da doença, como melhora na oxigenação arterial, índices plaquetários e hematológicos mais próximos da normalidade e redução laboratorial dos fatores associados à progressão para gravidade: dímero D, ferritina, proteína C reativa ou linfopenia (BABALOLA et al., 2021; MAHMUD et al., 2021; OKUMUS et al., 2021; SHAHBAZNEJAD et al., 2021).

Outras vantagens do uso de IVM relatados dizem respeito à redução da carga viral, à profilaxia contra COVID-19 e à redução da mortalidade. Um estudo piloto realizado no Líbano mostrou redução da carga viral em pacientes assintomáticos infectados por SARS-CoV-2 após administração de IVM, sugerindo redução da transmissibilidade do vírus após uso desta (SAMAHA et al., 2021). Quanto ao uso dessa droga como medicamento profilático da COVID-19, Hellwig e Maia (2021) e Behera colaboradores (2021) demonstraram potencial da IVM como medida profilática ao desenvolvimento da doença. No que se refere à mortalidade, uma coorte retrospectiva realizada na Flórida mostrou redução deste parâmetro epidemiológico em pacientes hospitalizados com COVID-19 que receberam pelo menos uma dose de IVM durante a hospitalização (RAJTER et al., 2021).

A interpretação dessas informações, no entanto, deve levar em consideração o número de participantes, o tipo e a metodologia dos estudos realizados e a sujeição a vieses. A maioria deles incluiu menos de 170 pacientes nas análises (BABALOLA et al., 2021; CHACOUR et al. 2021; SAMAHA et al., 2021; SHAHBAZNEJAD et al., 2021; OKUMUS et al., 2021) e não utilizou grupo controle com placebo (BABALOLA et al., 2021;

RAJTER et al., 2021; SAMAHA et al., 2021; SHAHBAZNEJAD et al., 2021; OKUMUS et al., 2021). Além disso, apenas dois deles foram realizados em pacientes em estágio grave, o que compromete a robustez das evidências (SHAHBAZNEJAD et al., 2021; OKUMUS et al., 2021). Outro fator importante de ser ressaltado é que apenas um destes estudos com placebo comparou a eficácia e segurança da IVM isoladamente, sem o uso concomitante de outra droga pelo paciente (CHACOUR et al., 2021). Dessa forma, a análise dos efeitos exclusivamente provenientes do uso da IVM em pacientes com COVID-19 foi comprometida.

Em oposição aos estudos que apregoam benefícios com o uso da IVM, alguns trabalhos não demonstram vantagens da IVM no tratamento do COVID-19 quanto à melhora clínica, à mortalidade, ao tempo de internação, à necessidade de ventilação mecânica, à necessidade de admissão em unidade de terapia intensiva e à progressão para estado grave (ABD-ELSALAM et al. 2021; AHMED et al., 2021; CAMPRUBÍ et al., 2020; GALAN et al., 2021; LÓPEZ-MEDINA et al., 2021; OKUMUS et al., 2021). Além disso, Chacour e colaboradores (2021) demonstraram não haver benefício na administração de IVM quanto à redução da carga viral, à negativação do PCR para SARS-CoV-2 e à soroconversão, indicando que esta medicação não reduz a transmissibilidade do vírus. Nesse estudo, também se demonstrou que os pacientes que receberam IVM apresentaram mediana mais baixa de títulos anticorpos IgG em comparação com o grupo placebo.

Em adição a isso, Bryant e colaboradores (2021), em uma revisão sistemática, verificaram evidências moderadas de benefício da IVM na sobrevida de pacientes com COVID-19 e evidência fracas quanto à melhora clínica e à utilização precoce na redução da morbimortalidade. Já Padhy et al. (2020) encontraram fracas evidências de que o uso de IVM diminui a mortalidade e leva à melhora clínica relevante, assim como Roman et al. (2021), que, além de não terem verificado efeitos positivos dessa droga sobre a mortalidade, também não apresentaram dela vantagens quanto ao tempo de internação e à eliminação da SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19, especialmente em quadros leves.

Nesse contexto, devido ao nível baixo de evidências para comprovar a eficácia e a segurança da IVM no tratamento da COVID-19, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a European Medicines Agency (EMA) não recomendam a utilização desse fármaco em

pacientes com COVID-19, independentemente da gravidade e da duração dos sintomas (WHO, 2021; EMA, 2021), à exceção do uso em ensaios clínicos. A *Food and Drug Administration* (FDA) também não aprovou o uso dessa droga para tratar ou prevenir a COVID-19 (FDA, 2021).

3.3.1. EVENTOS ADVERSOS E TOXICIDADE DA IVERMECTINA EM PACIENTES COM COVID-19

A IVM é um medicamento antiparasitário de amplo espectro cujo uso no tratamento da COVID-19 está sendo investigado devido à sua possível ação antiviral. Já foi comprovado, por exemplo, que a IVM funciona como um inibidor da interação entre a proteína integrase do vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1), um vírus RNA, e o heterodímero importina α / β 1, o que impede sua replicação (WAGSTAFF et al., 2012).

Nesse contexto, devido ao provável papel de um mecanismo similar na infecção pelo Sars-Cov-2, suspeitou-se de uma possível relação entre o uso da IVM e a inibição da sua replicação. Sabe-se que essa droga se liga à importina α , causando uma mudança conformacional que impede a ligação ao domínio da importina β 1. Esse processo pode limitar a infecção ou aumentar a resposta antiviral do hospedeiro, porém mais estudos são necessários para a melhor compreensão dessas considerações farmacológicas (KINOBE; OWENS, 2021).

No estudo de Caly et al. (2020), houve a comprovação do efeito inibitório de 5 μ M de IVM sobre a replicação de células infectadas por Sars-Cov-2 *in vitro*. Verificou-se que, depois de 48 horas, ocorreu uma redução de cerca de 5000 vezes do RNA viral nas amostras. Neste estudo, a concentração resultante em 50% de inibição (IC50) foi de 2 μ M (1.750 ng / mL). No entanto, sabe-se que essa concentração de IVM alcançada é cerca de 35 vezes maior do que a concentração plasmática máxima atingida após a administração oral desta droga nas doses aprovadas atualmente, sendo improvável de ser alcançada nos pulmões. Isso determina, portanto, uma baixa probabilidade do uso desse fármaco no tratamento da COVID-19 (SCHMITH et al, 2020). Isso é corroborado por Kinobe e Owens (2021), que indicaram que, mesmo com doses extremamente altas de IVM, as concentrações plasmáticas máximas atingidas permaneceriam bem menores do que a IC50 estabelecida para a maioria dos vírus *in vitro*. Nesse contexto, o uso de doses extremamente altas de IVM poderia aumentar a presença de interações

medicamentosas adversas em pacientes que requerem o uso de vários medicamentos, como ocorre frequentemente em infecções virais.

Além disso, é importante considerar a presença de certos eventos adversos dependentes de dosagem associados à IVM, como cefaleia, náuseas, diarreia, dispneia, mialgia, vertigem, tontura, visão turva e alterações ototóxicas. (LITTLE; COSETTI, 2021; CALY et al., 2020; CHACCOUR et al., 2021; ABD-EL-SALAM et al., 2021). Um estudo exploratório realizado por Pott-Júnior et al. (2021) constatou que nove pacientes, dentre 32 analisados no estudo, tiveram pelo menos um efeito adverso durante o estudo, com maior incidência entre os que receberam 200 mcg/kg de IVM do que entre os que receberam 400 mcg/kg. Os mais frequentes foram dor abdominal, dor muscular, tontura, dispneia e tosse. Ademais, um estudo realizado por Mahmud e colaboradores (2021) identificou nove pacientes, dentre 400 participantes, que apresentaram efeitos colaterais, sendo necessária a suspensão do tratamento em dois deles devido à esofagite erosiva. Já os outros sete apresentaram dispepsia não erosiva. É válido ressaltar, contudo, que esse estudo avaliou o uso de IVM associado à doxiciclina.

A presença de genes em pacientes com COVID-19 que alterem o metabolismo da IVM também poderia predispor uma parcela de pacientes a efeitos tóxicos, comprometendo a segurança do uso desse medicamento. Okumus e colaboradores (2021), por exemplo, identificaram seis pacientes, dentre 66 participantes do estudo, que apresentaram mutações nos genes em questão. Três deles apresentaram, após administração de uma dose de IVM baseada no peso corporal, sintomas de agitação com resolução espontânea, e dois deles tiveram efeitos colaterais graves – *delirium*, agitação, atitude agressiva e alteração do estado de consciência.

O estudo randomizado de Galan et al. (2021), no entanto, se contrapõe a esses achados ao demonstrar um perfil de segurança adequado da IVM em 168 pacientes hospitalizados com quadro grave de COVID-19, nos quais não foi observada incidência de efeitos adversos graves. Outros estudos corroboram a segurança da IVM quando administrada em dose baseada no peso corporal uma única vez ao dia, por três dias consecutivos ou por cinco dias consecutivos (SHAHBAZNEJAD et al., 2021; GALAN et al., 2021; AHMED et al., 2021; CAMPRUBÍ et al., 2021). A revisão sistemática e meta-análise publicada por Navarro et al. (2020) mostra um bom perfil de segurança para IVM em doses de até 800 µg/kg em adultos e crianças, tanto quando administrada em dose única

quanto em três dias consecutivos, sem a constatação de diferença quanto à gravidade dos efeitos adversos entre doses baixas e altas.

Portanto, percebe-se que, apesar da presença de alguns efeitos adversos leves associados ao uso da ivermectina, à exceção daqueles presentes em pacientes com predisposição genética, muitos estudos demonstram que esse medicamento apresenta um bom perfil de segurança, mesmo quando administrado em doses mais altas. Embora seja considerado um fármaco seguro, a utilização da ivermectina como tratamento da COVID-19, ainda não foi aceita e reconhecida pela comunidade científica devido às dúvidas quanto à sua eficácia na prática clínica.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ivermectina é um antiparasitário que pertence à lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde e que possui efeitos terapêuticos em diversas condições clínicas, como oncocercose, estrongiloidíase e sarna. Diversos estudos, entretanto, abriram o leque para outras possíveis utilizações dessa droga, devido a efeitos antineoplásicos, anti-inflamatórios e antivirais demonstrados por ela em estudos *in vitro*.

Nesse sentido, por ser um medicamento com ampla margem de segurança e com uso consolidado na prática médica, o uso IVM passou a ser cogitado como um possível tratamento para COVID-19. Até então, a utilização dessa droga é considerada segura mesmo em doses elevadas, à exceção do uso em indivíduos com mutações genéticas que afetam o metabolismo da droga e, como consequência, facilitam a intoxicação. Apesar disso, seu uso como tratamento para COVID-19 não é recomendado pelas instituições mundiais de saúde, devido a não comprovação de eficácia contra o SARS-CoV-2. A prática da automedicação com a utilização da IVM, quer para fins profiláticos ou terapêuticos, embora aparente não oferecer grandes riscos para a população em geral, não é recomendada, pois há riscos de interações da IVM com outros fármacos, além da possibilidade da existência de predisposição genética à intoxicação.

REFERÊNCIAS

- ABD-ELSALAM, Sherief et al. Clinical Study Evaluating the Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Study. **Journal of Medical Virology**, 2021.
- AHMED, Sabeena et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p. 214-216, 2021.
- ANVISA. Nota de esclarecimento sobre a ivermectina. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina/219201> Acesso em: 05/07/2021.
- BABALOLA, Olufemi Emmanuel et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate Covid19 disease: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos. **medRxiv**, 2021.
- BEHERA, Priyamadhaba et al. Role of ivermectin in the prevention of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. **PloS one**, v. 16, n. 2, p. e0247163, 2021.
- BIANCO, A. E. et al. Study on the activity of antiparasitic agents against *Onchocerca lienalis* third stage larvae in vitro. *Tropical medicine and parasitology: official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit (GTZ)*, v. 36, n. 2, p. 117-119, 1985.
- BRUNTON,L.L; CHABNER, B.A; KNOLLMANN, B.C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12^a edição. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- BRYANT, Andrew et al. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. 2021.
- CALY, L.; DRUCE, J. D.; CATTON, M. G.; JANS, D. A.; WAGSTAFF K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Res.** 2020; 178:104787.
- CAMPRUBÍ, Daniel et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. **PloS one**, v. 15, n. 11, p. e0242184, 2020.
- CANGA, Aránzazu González et al. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. **The AAPS journal**, v. 10, n. 1, p. 42-46, 2008.
- CHACCOUR, Carlos et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**, v. 32, p. 100720, 2021.

- CHACCOUR, Carlos; HAMMANN, Felix; RABINOVICH, N. Regina. Ivermectin to reduce malaria transmission I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations regarding efficacy and safety. **Malaria Journal**, v. 16, n. 1, p. 1-16, 2017.
- CHANDLER, R.E. Serious neurological adverse events after ivermectin-Do they occur beyond the Indication of onchocerciasis? **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.98 n.2 p.382 388, 2018.
- CHHAIYAA, S.B.; MEHTA, D.S.; KATARIA, B.C. Ivermectin: pharmacology and therapeutic applications. **International Journal of Basic & Clinical Pharmacology**, v.1 n.3 p.132- 139,2012.
- CRUMP, A. Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. **The Journal of Antibiotics**, v.70 n.5 p.495–505, 2017.
- DEEKS, Emma D. Ivermectin: a review in rosacea. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 16, n. 5, p. 447-452, 2015.
- DEVELOUX, M. Ivermectine. In: **Annales de Dermatologie et de Vénéréologie**. Elsevier Masson, 2004. p. 561-570.
- DOURMISHEV, Assen L.; DOURMISHEV, Lyubomir A.; SCHWARTZ, Robert A. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. **International journal of dermatology**, v. 44, n. 12, p. 981-988, 2005.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials Share**. 22 mar. 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>. Acesso em: 4 jul. 2021
- FORMIGA, Fabio Rocha et al. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. **Journal of Controlled Release**, v. 329, p. 758-761, 2021.
- FIOCRUZ. Medicamentos são a principal causa de intoxicação por agentes tóxicos no Brasil. Rio de Janeiro: 14 ago. 2009. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/medicamentos-sao-a-principal-causa-de-intoxicacao-por-agentes-toxicos-no-brasil>. Acesso em: 03 jul. 2021.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. 5 mar. 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>. Acesso em: 4 mar. 2021.
- GALAN, Luis Enrique Bermejo et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Pathogens and Global Health**, v. 115, n. 4, p. 235-242, 2021.

GONZALEZ, P.; A GONZÁLEZ, F.; UENO, K. Ivermectin in human medicine, an overview of the current status of its clinical applications. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 13, n. 6, p. 1103-1109, 2012.

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. **The Journal of Antibiotics**, v.73 p.593-602, 2020.

HELLWIG, Martin D.; MAIA, Anabela. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 57, n. 1, p. 106248, 2021.

HEUKELBACH, Jörg et al. Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiases and parasitic skin diseases in a severely affected population. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, p. 563-571, 2004.

JANS, D. A.; WAGSTAFF, K. M. Ivermectin as a Broad-Spectrum Host-Directed Antiviral: The Real Deal? **Cells**. 2020, Sep 15;9(9):2100.

JEAN, S.S.; HSUEH, P.R. Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, p.1-5, 2020.

JUNIOR, Ivan Neves. Avaliação da Expressão do Gene MDR1 (Glicoproteína-P) e Atividade de Efluxo em Células do Sangue Periférico de Paciente sob Tratamento da Tuberculose Multirresistente. **Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas**. FIOCRUZ. 2013.

KHAN SHARUN, T. S. et al. Current therapeutic applications and pharmacokinetic modulations of ivermectin. **Veterinary World**, v. 12, n. 8, p. 1204, 2019.

KINOBE, Robert T.; OWENS, Leigh. A systematic review of experimental evidence for antiviral effects of ivermectin and an in silico analysis of ivermectin's possible mode of action against SARS-CoV-2. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 35, n. 2, p. 260-276, 2021.

LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin - Old drug, New tricks? **Trends Parasitol**. 2017, Jun; 33(6): 463-472.

LITTLE, Christine; COSETTI, Maura K. A Narrative Review of Pharmacologic Treatments for COVID-19: Safety Considerations and Ototoxicity. **The Laryngoscope**, v. 131, n. 7, p. 1626-1632, 2021.

LIU, Jian et al. Progress in understanding the molecular mechanisms underlying the antitumour effects of ivermectin. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 14, p. 285, 2020.

LÓPEZ-MEDINA, Eduardo et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 14, p. 1426-1435, 2021.

- MAHMUD, Reaz et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. **Journal of International Medical Research**, v. 49, n. 5, p. 03000605211013550, 2021.
- MARKOWSKA, Anna et al. Doxycycline, salinomycin, monensin and ivermectin repositioned as cancer drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 13, p. 1549-1554, 2019.
- MELO, J. R. R.; et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia de COVID-19. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, 2021, fev; v. 7, n. 4.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Medicamentos. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Brasília, 2020.
- NAVARRO, Miriam et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 4, p. 827-834, 2020.
- OKUMUŞ, Nurullah et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2021.
- PADHY, Biswa Mohan et al. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis: Ivermectin in COVID-19: A meta-analysis. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 23, p. 462-469, 2020.
- PAUMGARTEN F.J.R.; OLIVEIRA A.C.A.X. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25 n.9 p.3413-3419, 2020.
- PEDROSO, Luana Amaral et al. Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 11-20, 2020.
- POTT-JUNIOR, Henrique et al. Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. **Toxicology Reports**, v. 8, p. 505-510, 2021.
- RAJTER, Juliana Cepelowicz et al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: the ivermectin in COVID nineteen study. **Chest**, v. 159, n. 1, p. 85-92, 2021.
- RIZZO, Emanuele. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. **Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, p. 1153-1156, 2020.
- ROMAN, Yuani M. et al. Ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **medRxiv**, 2021.

- SAHNI, Dev R.; FELDMAN, Steven R.; TAYLOR, Sarah L. Ivermectin 1%(CD5024) for the treatment of rosacea. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 19, n. 5, p. 511-516, 2018.
- SAMAHA, Ali A. et al. Effects of a Single Dose of Ivermectin on Viral and Clinical Outcomes in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Subjects: A Pilot Clinical Trial in Lebanon. **Viruses**, v. 13, n. 6, p. 989, 2021.
- SANGSTER, N.; GILL, J. Pharmacology of Anthelmintic Resistance. **Parasitology Today**, 15(4), 141–146, 1999.
- SCHMITH, Virginia D.; ZHOU, Jie; LOHMER, Lauren RL. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 108, n. 4, p. 762-765, 2020.
- SHAHBAZNEJAD, Leila et al. Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. **Clinical Therapeutics**, 2021.
- SHARUN, Khan et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. 2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA (SBFC). Posicionamento sobre o uso de ivermectina e nitazoxanida na Covid-19. Brasília, 2020.
- WAGSTAFF et al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. **Biochem. J.**, v. 443, n.3, p. 851-856, 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Therapeutics and COVID-19: living guideline. 31 mar. 2021.
- YANG, Sundy NY et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin $\alpha/\beta 1$ heterodimer. **Antiviral Research**, v. 177, p. 104760, 2020.
- ZENG, Z. et al. Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. **Xenobiotica**, v. 28, n. 3, p. 313-321, 1998.
- ZHANG, Xuemei et al. Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. **International Immunopharmacology**, v. 9, n. 3, p. 354-359, 2009.
- ZHANG, X. et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. **Inflammation Research**, v. 57, n. 11, p. 524-529, 2008.

CAPÍTULO XV

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA ASSOCIADAS AO USO DE FÁRMACOS

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-15

Elton Rodrigues Santos¹
Antônia Lívia de Sousa Moreira¹
Davi César Gama Maia¹
Lucas Rodrigues Gomes¹
Sandy Evelyn Porto Dutra¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são farmacodermias que têm como principal fator causal a reação cutânea adversa ao uso de medicamentos. Ambas as doenças podem ser consideradas espectros diferentes de um mesmo efeito tóxico, tendo em vista que cursam com manifestações clínicas semelhantes, além de possuírem os mesmos fatores predisponentes e serem potencialmente letais. Ambas as doenças acometem indivíduos em todas as faixas de idade e sua distribuição ocorre de forma global. O objetivo do presente trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico acerca da Síndrome de Stevens-Johnson e da Necrólise Epidérmica Tóxica associadas ao uso de fármacos. O principal sinal característico do quadro clínico é a descamação do tecido epidérmico, o qual pode ter uma série de outros sinais sistêmicos associados a depender do grau de acometimento reacional adverso. O diagnóstico da SSJ e do intermédio da SSJ/NET pode ser realizado por meio da clínica do paciente e de diagnósticos laboratoriais. O reconhecimento dos sinais e sintomas dessas doenças é de extrema importância para o bom prognóstico e para a cura completa do paciente. Portanto, o diagnóstico e o tratamento em relação a esses distúrbios são considerados peças chave na conduta diante das manifestações associadas às doenças, tendo em vista os riscos de aumento da morbimortalidade quando não tratadas de forma urgente.

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólise Epidérmica Tóxica. Reação adversa a medicamento.



1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações cutâneas adversas que atingem indivíduos de diferentes etnias e faixa etárias, incluindo recém nascidos e crianças, além de indivíduos adultos. A incidência da doença aumenta proporcionalmente com o avanço da idade, em decorrência do maior uso de fármacos e da maior presença de comorbidades (RODRÍGUEZ-MARTÍN et al., 2019). Tais alterações epidérmicas são caracterizadas pela presença de erupções cutâneas mediadas por células T que fazem parte de uma categoria mais abrangente conhecida como reações cutâneas adversas a medicamentos graves (RCAM) (MAGGIO et al., 2017).

O gerenciamento de risco para reações adversas a medicamentos (RAM) é um importante aspecto em relação a administração de fármacos. As RAMs cutâneas agregam uma grande proporção de todas as RAMs e podem ser ordenadas em diversos subtipos clínicos, incluindo SSJ e NET (KIKUCHI et al., 2020). Ambas as entidades são reações cutâneas graves, caracterizadas pelo desprendimento generalizado do tecido epidérmico, comumente acompanhado por erosões da mucosa e comprometimento sistêmico. Ambas são consideradas espectros de gravidade para a mesma afecção (MARTÍN-MERINO; DE ABAJO; GIL, 2015). Nesse sentido, a sobreposição de SSJ, NET e SSJ/NET representa variações de gravidade do mesmo grupo de doença, compartilhando os mesmos fatores etiológicos e patogênicos (EGINLI et al., 2017).

Tanto a SSJ quanto a NET são consideradas um desencadeamento reativo danoso secundário ao uso de fármaco ou processos infeciosos. As manifestações clínicas são as combinações de achados cutâneos peculiares ou desnudamento do tecido cutâneo com pelo menos duas ou mais mucosas envolvidas (SUKASEM et al., 2018). A SSJ cursa com toxicidade das membranas mucosas, incluindo mucosa oral e esofágica, olhos e regiões genitais, com comprometimento cutâneo de intensidade leve a moderado, que se estabelece com erupções alvos ou mobilifomes e descolamento mínimo da epiderme.

Variavelmente, a NET representa uma resposta tóxica sistêmica crítica de vários sistemas e órgãos, incluindo fígado, rim e mucosas, com aspecto característico de toxicidade cutânea que se manifesta inicialmente com bolhas, seguida por ampla desagregação do tecido epidérmico e necrose da junção dermalepidérmica. Na NET o gatilho está, prioritariamente, relacionado ao uso de fármacos, enquanto na SSJ, além

das drogas, processos infecciosos podem atuar como fatores desencadeantes (NOWSHEEN; LEHMAN; EL-AZHARY, 2021).

Ademais, a SSJ envolve menos de 10% do descolamento da epiderme, enquanto a NET compreende mais de 30% do descolamento da epiderme e cerca de 10% a 29% do descolamento epidérmico é diagnosticado com sobreposição de SSJ/NET (CHOWTA et al., 2011). Não obstante, a SSJ e a NET também são caracterizadas pelo acometimento da epiderme e da membrana mucosa com a presença do sinal de Nikolsky positivo (desprendimento da epiderme em folhas grandes causadas por um discreto atrito) o qual precede o início de um quadro que oferece risco elevado a vida e apresenta importante valor diagnóstico (ACHARYA; ACHARYA; BHATTARAI, 2020).

A etiologias de ambas as farmacodermias ainda não estão completamente esclarecidas, entretanto, inúmeros estudos apresentam os agentes causadores equivalentes como resultado de uma reação de hipersensibilidade a diversos tipos de medicamentos. Além das RAMs, algumas infecções também são descritas como a causa de SSJ e NET. Inúmeros patógenos podem desencadear essa manifestação, principalmente a pneumonia por *Mycoplasma* em recém-nascidos e crianças. Algumas vacinas e causas indeterminadas também já foram implicadas na gênese destas doenças (SUKASEM et al., 2018).

Diante deste contexto, o objetivo do presente trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico acerca da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e da Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) associadas ao uso de fármacos.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura realizada a partir de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica), sendo selecionados artigos publicados entre os anos de 2010 e 2021. Para auxiliar nas buscas foram utilizados os descritores “*Stevens-Johnson syndrome*”, “*Toxic Epidermal Necrolysis*” e “*Adverse drug reactions*”. Inicialmente, foram encontrados 791 artigos nas duas bases de dados. Após a eliminação das duplicatas e seleção dos artigos por meio da análise dos títulos, resumos e texto



completo, foram então selecionados os 16 artigos mais direcionados ao objeto desta pesquisa para compor esta revisão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. EPIDEMIOLOGIA

A SSJ/NET induzida por drogas ocorre em todo o mundo, em diferentes etnias e em todas as faixas etárias, incluindo bebês e crianças. Os casos aumentam com a idade, por uso de alguma droga ou por comorbidades e pode estar potencialmente associado a reações adversas cutâneas graves. Assim, não apenas os efeitos de medicamentos específicos e as causas de infecções diferem entre crianças e adultos, mas também, as crianças têm menores taxas de incidência de SSJ/NET, além de melhores resultados que os adultos (SUKASEM et al., 2018).

Devido às variações genéticas, a diferença nas áreas geográficas, padrões de doenças, sistemas de saúde, utilização de medicamentos, recursos específicos e estruturas dos sistemas de farmacovigilância, deve-se ter cuidado ao interpretar as notificações de SSJ/NET entre países (NGUYEN et al., 2019).

O gerenciamento de risco para RAMs é uma questão importante durante a administração de medicamentos. As RAMs cutâneas (cRAM) compreendem uma grande proporção de todos os tipos de reações adversas a medicamentos e podem ser classificadas em vários subtipos clínicos, dentre elas a Síndrome Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), sendo consideradas como uma série de cRAM dentro do mesmo espectro (KIKUCHI et al., 2020).

Tanto a SSJ como a NET são patologias raras, com uma incidência estimada de 1,2-6 casos/milhão de habitante e 0,4-1,2 casos/milhão de habitante, respectivamente. Acerca da incidência sobre o sexo, a NET é mais frequente em mulheres, ao contrário do SSJ, que é mais predominante no sexo masculino (OLIVEIRA; SANCHES; SELORES, 2011). Segundo Maggio et al., a sobreposição SSJ/NET é ainda mais rara, com incidência estimada em 1 a 2 casos por 1 milhão de habitantes, por ano, nos países europeus.

Estas condições podem levar à mortalidade ou incapacidade grave de pessoas anteriormente saudáveis. Fármacos fortemente relacionados à ocorrência de SSJ/NET incluem allopurinol, anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenobarbital,

fenitoína e lamotrigina), nevirapina, sulfonamidas e antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). As associações menos comuns estão relacionadas ao uso de paracetamol, aminopenicilinas, cefalosporinas e quinolonas (MAGGIO et al., 2017).

A hipersensibilidade induzida por medicamentos e/ou reações adversas são de grande preocupação médica e pública, pois estão associados a altas taxas de morbimortalidade e, ao mesmo tempo, são impossíveis de serem previstas, diferindo entre indivíduos (SUKASEM et al., 2018).

3.2. PATOGÊNESE E FISIOPATOLOGIA

A patogênese da SSJ/NET ocorre por reação imune mediada por linfócitos T citotóxicos (TCD8+), os quais destroem os queratinócitos. Além disso, há produção de citocinas inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e a Interleucina-6 (IL-6), que podem causar danos diretos aos queratinócitos ao induzir a apoptose, além de recrutar mais células TCD8+ (CHOWTA et al., 2011).

Segundo Sukasem et al. (2017), algumas hipóteses buscam explicar como a necrose cutânea acontece, sendo mediada por três principais mecanismos envolvendo proteínas citotóxicas: (1) A interação da Fas (CD95) com o ligante Fas (FasL) ativa a cascata das caspases e leva à degradação do DNA intracelular e a consequente apoptose dos queratinócitos; (2) A perforina pode se ligar à célula alvo e criar poros na membrana dos queratinócitos, favorecendo a entrada da granzima B, que ativará a cascata e outras vias de apoptose; e (3) a granulisina atua como quimiocina capaz de atrair e ativar células apresentadoras de抗ígenos e citocinas pro-inflamatórias, resultando na morte extensa dos queratinócitos.

Ademais, outros três mecanismos tentam explicar como as drogas conseguem estimular os linfócitos T na hipersensibilidade: (1) o conceito hapteno/prohapteno, no qual se ligam covalentemente a proteínas endógenas e tornam-se antigenicos. Em seguida, o complexo portador do hapteno antigenico passa pelo proteossoma, onde é processado para gerar MHC ligado ao hapteno e, então, desencadear reações nos linfócitos T. Os medicamentos envolvidos nesse mecanismo seriam então os derivados da benzilpenicilina, piperacilina, meropenem e sulfametoxazol; (2) o conceito no qual a droga se liga de forma reversível e não covalente diretamente aos receptores das células T ou indiretamente ao HLA presente nas células apresentadoras de抗ígenos, não

havendo processamento e biotransformação celular do medicamento; este pode ser um dos mecanismos pela qual a carbamazepina causa a SSJ/NET; e (3) o conceito de peptídeo alterado, no qual uma droga ou seu metabólito altera os autopeptídeos endógenos das células apresentadoras de抗ígenos resultando na proliferação clonal de células T policlonais (EGINLI et al., 2016; SUKASEM et al., 2018).

3.3. ETIOLOGIA

As causas da SSJ/NET ainda não estão bem esclarecidas. Os medicamentos são os principais agentes desencadeadores da doença, sendo responsáveis por 30 a 50% dos casos de SSJ e até 80% dos casos de NET em adultos (AMEEN; PINNINTI; JAMI, 2013). As drogas mais comumente associadas são os anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, lamotrigina e em especial a carbamazepina), os antibióticos (sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas e cefalosporinas), os AINEs (piroxican, tenoxicano, diclofenaco e ibuprofeno) e o allopurinol (AMEEN; PINNINTI; PATINNI, 2013; CHOWTA et al., 2011).

Outros gatilhos também estão envolvidos na gênese da SSJ e da NET, são eles: o fator genético [p. ex.: Antígeno Leucocitário Humano (HLA)], as infecções pelo *Mycoplasma pneumoniae* (especialmente na população pediátrica), a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o câncer e causas idiopáticas (SUKASEM et al., 2018; TECHASATIAN et al., 2017). A NET pode, ainda, ser causada por Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) ou por Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (CHOWTA et al., 2011).

A SSJ/NET, quando induzida pela carbamazepina, associa-se ao alelo B*15:02 do HLA presente em etnias de origem chinesa Han e ao HLA-A*31:01 em indivíduos norte europeus (MAGGIO et al., 2017). No entanto, embora, 8% dos chineses Han apresentem o alelo HLA-B*15:02, menos de 0,1% dessa população desenvolve SSJ/NET, o que sugere a necessidade de outros fatores adicionais para a indução da doença, além do fator genético (TECHASATIAN et al., 2017).

3.4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A SSJ/NET e o meio-termo entre as duas doenças fazem parte do espectro de reações cutâneas adversas severas (SCAR) e são condições ameaçadoras à vida, sendo,

portanto, importante o reconhecimento clínico dessas síndromes (SUSKASEM *et al.*, 2018). A SSJ/NET ocorre em um período de 4 a 21 dias após o contato com o fármaco que potencialmente tenha causado o efeito inflamatório inicial, cursando com um pródomo de garganta inflamada, linfadenopatia, febre e outros sintomas *influenza-like* um a sete dias antes do surgimento dos acometimentos dérmicos (EGINLI *et al.*, 2016; TREAT, 2010; SUSKASEM *et al.*, 2018). Esses acometimentos sistêmicos inflamatórios são importantes sinais de alerta para o médico assistente, mostrando que o *rash* que o paciente pode se queixar não é apenas uma simples reação adversa à droga (TREAT, 2010).

As lesões que caracterizam a SSJ e o início da NET são as lesões em alvo vermelho escuras ou com formação de vesículas no centro (TREAT, 2010). Nos primeiros dias, ocorre o acometimento da face e do tórax com máculas de contornos mal delimitados, coalescentes, de cor vermelho-escuras e centro púrpuro. Com a evolução da doença, as lesões começam a se espalhar simetricamente por todo o corpo, progredindo para vesículas, bolhas e, por fim, descamação da pele (EGINLI *et al.*, 2016).

Além disso, o acometimento das mucosas é muito comum nessas doenças, causando danos principalmente à mucosa da boca, dos olhos, das pálpebras e do estômago (EGINLI *et al.*, 2016; SUSKASEM *et al.*, 2018). Os lábios e a mucosa oral são acometidos no início da doença, podendo dificultar a habilidade de se alimentar devido à dor e de respirar devido ao material exsudativo que pode vir a ser liberado na lesão (TREAT, 2010).

Essas lesões evoluem rapidamente para a descamação, levando a uma ampla erosão da pele, formação de tecido necrótico e, por fim, o desnudamento da epiderme com descamação lamelar escura em um período de 1 dia a 2 semanas (TREAT, 2010; SUSKASEM *et al.*, 2018). São lesões muito dolorosas, que não mudam de cor com a compressão e que são imóveis devido à morte dos queratinócitos, sendo essas características importantes para a diferenciação da SSJ e da NET de outros diagnósticos (TREAT, 2010).

Manifestações sistêmicas também podem ocorrer na SSJ e na NET, causando hepatite, pneumonite, lesão renal aguda, enfisema subcutâneo, anemia, encefalopatia, miocardite e leucopenia, aumentando a mortalidade da doença (EGINLI *et al.*, 2016; SUSKASEM *et al.*, 2018).

Os pacientes podem sofrer hipovolemia após grandes descamações cutâneas e hipoalbuminemia devido às grandes feridas abertas que também podem funcionar como porta de entrada para bactérias, podendo levar a sepse, uma das principais causas de mortalidade na SSJ e na NET; estas três condições são fatores de risco para a falência múltipla de órgãos (SUSKASEM et al., 2018).

O prognóstico das doenças pode ser determinado pela escala SCORTEN, a qual determina a severidade da doença a partir dos seguintes fatores: idade, descolamento da pele da superfície corporal, comorbidades, taquicardia, uremia, glicemia e bicarbonato no sangue (SUSKASEM et al., 2018).

A SSJ e a NET podem deixar sequelas no paciente, como sinéquia, hipo ou hiperpigmentação da pele, alterações ungueais, aderência de mucosas, causando a estenose uretral ou anal e perda da visão (SUSKASEM et al., 2018).

3.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SSJ e do intermédio da SSJ/NET pode ser feito através da clínica do paciente e de diagnósticos laboratoriais. A diferença entre SSJ e NET é a porcentagem da superfície corporal acometida: na SSJ há o acometimento de <10% da superfície, já na NET o acometimento é >30%, e tudo que estiver entre as porcentagens se classifica como intermédio da SSJ e da NET (ENGILI et al., 2016; TREAT, 2010). Dito isso, o diagnóstico clínico é feito através da anamnese, buscando identificar o uso de medicações de risco, como anticonvulsivantes, anti-inflamatórios não esteroidais e antibióticos; a presença de sintomas pródomos, e do exame físico, onde o médico deverá buscar por lesões em alvo, com todas as características supracitadas, pois são características da doença. O fato de as lesões serem muito dolorosas, de não mudarem de cor com a compressão e de não serem imóveis, direciona o diagnóstico para SSJ e NET (ENGILI et al., 2016). Além disso, sinais como o de Nikolsky não podem faltar durante o exame físico, pois Carrasquillo et al.(2019) identificou este sinal em 100% (30) dos pacientes em que fez a revisão dos prontuários.

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado através de testes alérgicos, mas estes apresentam especificidade e sensibilidade baixas, ou através da biópsia da pele lesionada, a partir de uma análise histológica do material, sendo imprescindível para estabelecer o diagnóstico (ENGILI et al., 2016). Juntamente à análise histopatológica da

amostra, deve-se realizar uma imunofluorescência sobre a pele na região próxima da lesão, uma vez que a SSJ e a NET sempre dão negativo, excluindo, portanto, possíveis diagnósticos diferenciais (ENGILI et al., 2016).

3.6. TRATAMENTO

A abordagem inicial terapêutica, como na maioria dos casos de intoxicação por drogas, consiste em identificar a causa da SSJ e NET, suspender a droga ofensiva no menor tempo possível, ou todos os fármacos não essenciais à vida, caso desconhecimento da substância intoxicante (OLIVEIRA et al., 2011). Em pacientes com apresentações mais graves, o encaminhamento ao centro de queimados ou à unidade de terapia intensiva é essencial, sendo imprescindível a manutenção da esterilidade do ambiente e proteção do enfermo, a fim de evitar novos traumatismo, prevenindo, assim, infecções secundárias de pele (LEVY et al., 2014; TREAT, 2010).

O tratamento de suporte é de grande importância para um bom prognóstico nesses doentes e é caracterizado pela reposição de líquidos e eletrólitos, pelo manejo correto das feridas, mantendo sempre limpas e estéreis, pelo controle da dor, pela manutenção da via aérea e pelo tratamento de infecções (EGINLI et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2011). A profilaxia antibiótica é evitada, pois pode levar a superinfecções (OLIVEIRA et al., 2011). Nos pacientes mais graves, com perdas epidérmicas extensas, a manutenção da temperatura corporal, a administração de fluidos e o cuidado com infecções bacterianas secundárias são fundamentais (OLIVEIRA et al., 2011).

A farmacoterapia para a SSJ e a NET ainda representa uma incógnita para a medicina, uma vez que, por ser uma doença rara e de alta mortalidade, existem muitas ambiguidades na literatura sobre o uso dos fármacos, impedindo a realização de ensaios clínicos confiáveis e justificáveis (EGINLI et al., 2017). O uso de corticoides, que foi por muito tempo utilizado como terapia imunossupressora, não é mais recomendado, pois retarda a cicatrização e favorece a infecção bacteriana secundária. O tratamento que apresenta resultados favoráveis é o uso da imunoglobulina por via intravenosa (IV), diminuindo a mortalidade em 12%, contendo a evolução da necrose epidérmica e acelerando a reepitelização. Esse tratamento, associado à plasmaférese tem apresentado bons resultados, reduzindo a mortalidade da doença (OLIVEIRA et al., 2011).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Steven-Johnson e a Necrose Epidérmica Tóxica são doenças que têm como potencial etiologia o uso de diferentes fármacos, apresentando altas taxas de mortalidade e podendo deixar sequelas irreversíveis. Mesmo sendo doenças relativamente raras, é importante saber realizar um rápido diagnóstico, com o intuito de se promover um bom prognóstico através do tratamento. Portanto, o reconhecimento dos sinais e sintomas dessas doenças é de grande valia para o bom prognóstico e para a cura total do paciente.

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, A.; ACHARYA, S. P.; BHATTARAI, T. R. Cotrimoxazole induced Steven Johnson syndrome: A case report. *Journal of the Nepal Medical Association*, v. 58, n. 229, p. 702–704, 2020.
- AMEEN, K. H. N.; PINNINTI, R. ; JAMI, S. Aceclofenac induced Stevens-Johnson/ toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *Jornal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, v. 4, n. 1, p. 69-71, 2013.
- CHOWTA, N. K. et al. Carbamzepine-induced toxic epidermal necrolysis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, v. 15, n. 2, p. 123–125, 2011.
- EGINLI, A. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, v. 118, n. 2, p. 143–147, 2017.
- HALL, L. N. et al. The effects of systemic cyclosporine in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis on ocular disease. *Ocular Surface*, v. 19, n. April, p. 128–132, 2021.
- KIKUCHI, S. et al. Characteristics of cutaneous adverse drug reactions caused by triple-combination drug therapy used for Helicobacter pylori eradication. *Journal of Dermatology*, v. 47, n. 3, p. 277–282, 2020.
- LEVY, Adriana Ferreira; KARNIKOWSKI, Marcela de Rezende; CAMPOS, Luís Carlos Elejalde. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. *Acta méd.(Porto Alegre)*, p. [7]-[7], 2014.
- MAGGIO, N. et al. Causative Drugs of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Israel. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 57, n. 7, p. 823–829, 2017.
- MARTÍN-MERINO, E.; DE ABAJO, F. J.; GIL, M. Risk of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome associated with benzodiazepines: A population-

- based cohort study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 6, p. 759–766, 2015.
- NGUYEN, K. D. et al. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in vietnamese spontaneous adverse drug reaction database: A subgroup approach to disproportionality analysis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 44, n. 1, p. 69–77, 2019.
- NOWSHEEN, S.; LEHMAN, J. S.; EL-AZHARY, R. A. Differences between Stevens-Johnson syndrome versus toxic epidermal necrolysis. **International Journal of Dermatology**, v. 60, n. 1, p. 53–59, 2021.
- OLIVEIRA, A.; SANCHES, M.; SELORES, M. O espectro clínico síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. **Acta Medica Portuguesa**, v. 24, n. SUPPL.4, p. 995–1002, 2011.
- RODRÍGUEZ-MARTÍN, S. et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis among new users of different individual drugs in a European population: a case-population study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 2, p. 237–246, 2019.
- SUKASEM, C. et al. Drug-induced stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis call for optimum patient stratification and theranostics via pharmacogenomics. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 19, n. April, p. 329–353, 2018.
- TECHASATIAN, L. et al. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: 20 years study in a tertiary care hospital. **World Journal of Pediatrics**, v. 13, n. 3, p. 255–260, 2017.
- TREAT, James. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Pediatric annals**, v. 39, n. 10, p. 667-674, 2010.

CAPÍTULO XVI

EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO IRRACIONAL DO METILFENIDATO ENTRE JOVENS DE 15 A 29 ANOS

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-16

João Cairo Coelho de Andrade¹

Mateus Monteiro Maciel¹

Matheus Rodrigues De Azevedo¹

Renan Martins Lopes¹

Samuel Cavalcante Marinho¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico (a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

O metilfenidato (MPH) é um estimulante leve do sistema nervoso central (SNC) utilizado no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e da narcolepsia. Por sua atuação no SNC, é usado por jovens para fins recreativos e de aprimoramento intelectual, apresentando alto potencial de abuso e, consequentemente, efeitos adversos oriundos do mau uso. O presente trabalho teve como objetivo elencar as consequências do uso irracional deste fármaco entre jovens de 15 a 29 anos relatadas na literatura científica internacional. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, ScienceDirect e EMBASE na temática proposta. As implicações fisiológicas do uso indevido de MPH mais frequentemente descritas tiveram como enfoque alterações no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central. Hipóteses sobre outros efeitos adversos e tóxicos são levantadas a partir de relatos de caso e estudos epidemiológicos. A temática é complexa, necessitando, inclusive, de serem esclarecidas as motivações para o uso desta substância para a adoção de ações educativas e preventivas para a população estudada.

Palavras-chave: Metilfenidato. Efeitos. Abuso. Toxicologia. Estudantes.



1. INTRODUÇÃO

Na faixa etária entre 15 e 29 anos, encontram-se estudantes de várias categorias, tais como alunos de ensino médio, universitário e, também, jovens que se preparam para concursos. Frequentemente, tais categorias estudantis buscam altas performances em seus estudos através da melhoria da concentração ou da diminuição do cansaço e do sono durante as longas jornadas de aprendizado. Para alcançar esses objetivos, especialmente durante períodos de grande estresse, é comum que estes indivíduos recorram ao uso de estimulantes do sistema nervoso central (SNC), a exemplo do metilfenidato (MOORE *et al.*, 2014).

O metilfenidato (MPH), comercializado pelo nome de Ritalina®, é um estimulante fraco do SNC com ação mais evidente sobre atividades mentais relacionadas ao foco e concentração, sendo utilizado no tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e da narcolepsia. Os motivos mais comuns para o uso indevido de MPH, relatados por cerca de 78% dos participantes de uma pesquisa conduzida nos Estados Unidos da América, foram associados ao intuito de potencializar o desempenho estudantil (COMPTON *et al.*, 2018).

Embora pareça uma alternativa positiva no contexto educacional, o uso do MPH com fins de melhoramento cognitivo é bastante controverso e se encaixa no conceito de abuso que é definido pela *US Food and Drug Administration* (FDA) como o uso intencional e não terapêutico de um medicamento ou substâncias, mesmo que em uma única vez, para alcançar um determinado efeito psicológico ou fisiológico desejado (FDA, 2017).

A utilização indevida do MPH por estudantes constitui em um problema de saúde pública, tendo em vista as reações adversas e efeitos tóxicos relacionados ao uso do fármaco. Segundo Rezahosseini *et al.* (2014), vários efeitos adversos podem estar associados ao uso deste fármaco, tais como: insônia (em 90,6% dos usuários), palpitação (41,8%), forte dor de cabeça (32,5%), atordoamento, ansiedade e fotopsia (30,2%). De acordo com Cairns *et al.* (2016) as manifestações clínicas do uso irracional do MPH repercutem com a ocorrência de alterações na atividade psicomotora, no humor, perturbações perceptivas e de natureza cardiovascular.

Assim, o objetivo desta pesquisa bibliográfica foi realizar um levantamento na literatura científica internacional sobre os efeitos adversos decorrentes do uso irracional do MPH por jovens na faixa etária de 15 a 29 anos para o melhor entendimento dos riscos aos quais estão expostos estes estudantes.

2. METODOLOGIA

O presente capítulo constitui-se em uma revisão de literatura produzida a partir de uma pesquisa bibliográfica em conteúdo científico publicado entre os anos de 2012 e 2021, por meio de buscas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE e ScienceDirect (via Portal de Periódicos CAPES, Acesso café), através da utilização dos seguintes descritores combinados entre si através de operadores booleanos: “student”, “abuse”, “toxicology”, “ritalin”, “methylphenidate”.

Os artigos recuperados nas bases de dados foram triados seguindo três etapas que consistiram em: seleção por título; seleção por resumo; e leitura na íntegra dos estudos selecionados com catalogação de informações através de fichamentos. A Tabela 1 demonstra a quantidade de artigos recuperados e selecionados por etapa.

Tabela 1 – Número de artigos selecionados por base de dados e por etapa de triagem.

Base de dados	Selecionados por título	Selecionados por resumo	Total de artigos incluídos após leitura na íntegra
Medline (Pubmed)	73	12	8
Embase	17	7	2
Science Direct	41	8	4
Total	131	27	14

Fonte: Autoria própria.

Ademais, para complementar a revisão, foram adicionados mais oito estudos obtidos a partir das referências dos artigos selecionados a partir das buscas nas bases de dados, totalizando 22 produções incluídas para a produção desta revisão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DO METILFENIDATO

Comercializado sob o nome de Ritalina®, o MPH está disponível na forma de comprimidos de 5, 10 e 20 mg, cuja dose diária usual é de 10 a 60 mg (KIMKO; CROSS;

ABERNETHY, 1999). Segundo a *Drug Enforcement Agency*, o metilfenidato é um fármaco que possui um alto potencial de abuso, ao mesmo tempo que as repercussões de seu uso podem determinar acometimentos significativos (DRUG ENFORCEMENT AGENCY, 2016).

Além do uso oral, o MPH pode ser administrado por via intranasal, através da maceração dos comprimidos e inalação do pó, ou, ainda, por via parenteral, dissolvendo-se o pó em água e injetando-o diretamente na circulação. A partir da via oral, forma mais comum de administração, o MPH é rapidamente absorvido, com pico de concentração plasmática em aproximadamente 2 horas após a administração. Possui ação rápida e meia-vida curta, de 1 a 3 horas, bem como sua duração de ação, que é de 1 a 4 horas. Os efeitos colaterais são proporcionais aos níveis séricos e são mais prováveis de ocorrer com doses diárias de MPH maiores que 2 mg/kg (KIMKO; CROSS; ABERNETHY, 1999).

O mecanismo de ação do MPH consiste na inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina, atuando diretamente no sistema nervoso central (SNC) e tendo repercussões sistêmicas. Em casos de abuso crônico ou overdose, as manifestações assemelham-se àquelas observadas com o uso de anfetaminas, afetando, principalmente, o SNC e o sistema cardiovascular (LOUREIRO-VIEIRA *et al.*, 2017). Os efeitos sobre o SNC incluem irritabilidade, agitação, euforia, tontura, inquietação, alucinações, delírios, psicose, letargia, convulsões, tremores e hiperreflexia. As manifestações cardiovasculares incluem taquicardia, hipertensão, taquidisritmias atriais e ventriculares e dor torácica. Como efeitos inespecíficos, os pacientes também podem apresentar midríase, sudorese, taquipneia, febre, vômito e dor abdominal. Hipertermia, arritmias e convulsões que podem ocorrer em intoxicações graves (KLEIN-SCHWARTZ, 2002).

3.2. EFEITOS DO MPH NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A ação do metilfenidato (MPH) no sistema nervoso consiste na inibição da recaptação de dopamina e de noradrenalina, com boa potência (LOUREIRO-VIEIRA *et al.*, 2017). Similar às anfetaminas, o MPH parece se acumular no cérebro principalmente por difusão passiva; no entanto, é um componente saturável de captação (GAHR; PLENER, 2016).

O MPH em circuitos do córtex pré-frontal está relacionado à desatenção, hiperatividade e impulsividade, além de atuar no sistema de recompensa límbico (CLEMOW, 2015; GAHR; PLENER, 2016). O fármaco apresenta alto potencial de abuso e elevada toxicidade (ROBERTS *et al.*, 2020). Assim, diversos efeitos adversos podem ser observados com o uso do fármaco através da via oral, como comportamentos compulsivos e movimentos anormais (orofaciais, movimentos estereotipados e tics), além de sintomas psiquiátricos, incluindo alucinações, paranoia, desilusão, psicose, delírio, funcionamento neurocognitivo prejudicado, agitação e alterações no humor (GAHR; PLENER, 2016).

O MPH também afeta a memória por interromper o sono e, consequentemente, a retenção de informações pós-sono, bem como impede que novas memórias passem por uma consolidação crítica dependente de sono, que estabiliza e integra novos aprendizados em memórias de longo prazo pela relação que a fase SWS (*slow wave sleep*) do sono tem com os dois hipocampos que, por sua vez, se relacionam com a memória de curto e longo prazos (WHITEHURST; MEDNICK, 2021).

O uso abusivo de metilfenidato através da via intravenosa pode induzir a psicose e diminuição da maturação de fibras dopaminérgicas nas áreas subcorticais no cérebro, o que pode provocar doenças como ansiedade, que é um dos sintomas mais comuns do abuso de MPH, juntamente com insônia (STEYN, 2016). Além disso, tanto o uso oral quanto o intravenoso de MPH pode tornar os usuários mais propícios a usarem drogas ilícitas, como *ecstasy* e marijuana, comparado a outros usuários de psicoestimulantes (SHARIF *et al.*, 2021).

Um estudo conduzido com 1260 estudantes universitários de Rafsanjan, no Irã, que responderam um questionário autoadministrado sobre abuso de drogas demonstrou que 43 desses estudantes havia usado essa droga e os sintomas mais prevalentes do abuso de MPH foram insônia (90,6%), palpitação (41,8%), dor de cabeça (32,5%), atordoamento (30,2%), ansiedade (30,2%), fotopsia (30,2%), náuseas e vômitos (20,9%), anorexia (20,9%), afecções cutâneas (6,9%), perturbações visuais (6,9%), e convulsões (2,3%) (REZAHOSEINI *et al.*, 2014).

Pesquisa realizada no Paquistão com estudantes de medicina que relataram abuso de MPH, ratifica a ocorrência de sintomas como sonolência e dores generalizadas; no entanto, obteve relatos de melhor atenção e um maior nível de vigília como alguns

efeitos benéficos. A maior atenção e vigília que o fármaco proporciona pode dar a impressão de que ela pode ajudar os estudantes a destacarem-se nos seus estudos. No entanto, a abstinência duradoura é uma grande desvantagem e é responsável por desencadear um ciclo vicioso de dependência da droga (JAVED *et al.*, 2019).

As demandas internas e externas vivenciadas por estudantes universitários podem criar pressão para a obtenção do melhor desempenho de forma consistente. Com essas demandas aumentando gradativamente, os níveis gerais de estresse dos universitários têm se mostrado maior em relação a décadas anteriores, sendo os principais motivos para a busca de psicoestimulantes, como o metilfenidato, sem prescrição, ao longo da vida (MOORE *et al.*, 2014).

O MPH enquanto substância psicoativa apresenta inúmeros efeitos colaterais relacionados às variações de dosagem, de idade e fisiológicas individuais, delimitando não necessariamente efeitos resumidos a determinados sistemas. Em uma pesquisa quantitativa entre alunos de graduação em uma universidade sul-africana, os usuários de MPH experimentaram uma variedade de efeitos, dos quais os cinco mais frequentemente citados foram insônia, mau humor, perda de apetite, boca seca e ansiedade os quais provavelmente mesclam os efeitos farmacológicos do MPH e os determinantes sociais do uso, como o estresse acadêmico (STEYN, 2016),

3.3. EFEITOS DO MPH NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

O metilfenidato atua no sistema cardiovascular a partir da maior disponibilidade de noradrenalina e adrenalina no espaço extracelular, sendo caracterizado como simpáticomimético e estimulante direto do SNC. Como qualquer droga, o uso de metilfenidato pode levar a efeitos adversos; entre os que requerem monitoramento especial estão os efeitos cardiovasculares, desse modo, mesmo em doses terapêuticas, seu efeito pode causar pequenas, porém significativas alterações no sistema cardiovascular, como o aumento da frequência cardíaca (2 a 6 bpm) e da pressão arterial sistólica (2 a 6 bpm) e diastólica (1 a 3 bpm) (VITIELLO, 2008).

As análises quanto ao uso de MPH e à elevação de doenças cardiovasculares graves em indivíduos saudáveis não são conclusivas. Todavia, esse medicamento pode aumentar os riscos de eventos cardiovasculares em indivíduos com predisposição, sobretudo, devido ao prolongamento do intervalo QT que é usado para

mensurar a normalidade da sístole ventricular mediante sua avaliação partir de sua despolarização e repolarização, estando o prolongamento do intervalo QT atrelado ao maior risco de morte súbita, principalmente por torsades de pointes, que consiste em taquicardia ventricular polimórfica (ILGENLI *et al.*, 2007).

O MPH está contraindicado em pacientes com distúrbios cardiovasculares pré-existentes, incluindo hipertensão arterial grave, insuficiência cardíaca, doença arterial oclusiva, angina de peito, doença cardíaca congênita com impacto hemodinâmico, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, arritmias e canalopatias, os quais são distúrbios causados pela disfunção dos canais iônicos (BANGE *et al.*, 2014).

É aconselhável que o hospital ou o médico documente que estes pontos foram verificados. Um histórico pessoal ou familiar de doença cardíaca deve ser investigado antes de ser prescrita a terapia com metilfenidato. Em um paciente cujo histórico familiar é de confiabilidade incerta, é prudente realizar exames, a exemplo do eletrocardiograma (ECG), que é rotineiramente necessário em pacientes sem fatores de risco pessoal ou familiar conhecidos segundo. Assim, embora, de acordo com a literatura, o MPH não induza um risco cardiovascular direto, é fundamental que o ECG seja realizado com o intuito de detectar a ocorrência de alguma patologia pré-existente, ainda não identificada no paciente, que poderá descompensar o ritmo cardíaco devido a uma pequena aceleração induzida pelo metilfenidato (CORTESE *et al.*, 2013).

3.4. OUTROS EFEITOS ADVERSOS POTENCIAIS

Um relato de caso, apresentou um adolescente de 13 anos que foi internado com as queixas de dificuldade de foco e falta de persistência. Diagnosticado com TDAH, o garoto iniciou o tratamento com metilfenidato em 10 mg/dia, apresentando quedas plaquetárias que acompanhavam a supressão e a uso da medicação (ERCAN; INCI; IPCI, 2017). Relações causais claras não foram obtidas, mas existe a possibilidade de haver uma associação entre a trombocitopenia e o MPH em alguns indivíduos.

Como estimulante, o MPH pode levar a uma dependência grave. Os sintomas do abuso incluem sentimentos exagerados de alegria, aumento de energia, agilidade mental, aumento da frequência cardíaca, aumento ou diminuição da pressão arterial, aumento do metabolismo digestivo, perda de apetite, perda de peso e nervosismo (CLEMOW, 2015; DRUG ENFORCEMENT AGENCY, 2016). Casos de toxicidade aguda

estão presentes na literatura, descritos através de manifestação desde sintomas leves como febre, vômito e dor abdominal, até cenários preocupantes como necroses teciduais, descritos em casos de administração intravenosa (GAHR; PLENER, 2016).

Pesquisas experimentais indicam potenciais efeitos relacionados ao consumo irracional de MPH concomitante com alprazolam, utilizado para o tratamento de transtornos de ansiedade, evidenciando uma possível ativação de cascatas de sinalização envolvidas com a morte celular que tiveram como base danos hepáticos e renais (DUTT *et al.*, 2020).

3.5. ETILFENIDATO – DERIVADO DO MPH

O etilfenidato é sintetizado a partir da hidrólise do MPH com o ácido clorídrico e posteriormente esterificado com ácido clorídrico etanólico, sendo um derivado estreitamente relacionado com o MPH frequentemente usado em contextos recreativos, provocando os mesmos efeitos do MPH, aparentemente com menos efeitos colaterais. No entanto, a literatura já apresentou a possível relação de óbito por endocardite da valva mitral com pneumonia e o uso de etilfenidato, demonstrando o potencial tóxico também deste derivado do MPH (KRUEGER *et al.*, 2014).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso indevido de metilfenidato vem ganhando espaço entre muitos jovens em razão de motivos particulares, como o melhoramento cognitivo e o estresse acadêmico. No entanto, tal atitude gera preocupações em relação aos efeitos tóxicos dessa droga no organismo humano. Nesse contexto, este estudo visou à identificação, na literatura científica, das possíveis consequências do mau uso do MPH na saúde de jovens da faixa etária de 15 a 29 anos. O medicamento pode proporcionar uma maior atenção e vigília, criando a sensação de que é capaz de aumentar o rendimento acadêmico. Essa percepção acerca do metilfenidato possibilita o seu consumo abusivo e a sua dependência química, dificultando a interrupção do seu uso pelos jovens.

A utilização indevida de metilfenidato, a qual pode ocorrer por via intravenosa, nasal ou oral, pode ocasionar efeitos tóxicos no organismo. O sistema nervoso central e o sistema cardiovascular são particularmente afetados pelo abuso do metilfenidato.

Embora a revisão bibliográfica supracitada tenha salientado as consequências do metilfenidato no organismo de jovens, ela possui limitações devido à falta de uma análise profunda das motivações que levam esses indivíduos a utilizarem indevidamente esse medicamento. Como esses motivos são decisivos para o uso indevido, identificá-los corretamente e entender como eles estão inseridos na vida dos jovens é bastante importante, uma vez que podem ser criadas soluções capazes de evitar o contato desses indivíduos com a droga.

Dessa forma, como perspectiva futura, é sugerida a realização de estudos para a compreensão dos fatores determinantes para o uso indiscriminado do metilfenidato pelos jovens de 15 a 29 anos, relacionando-os com os efeitos tóxicos que podem ser gerados no corpo humano.

REFERÊNCIAS

- BANGE, F. et al. Risques cardiovasculaires et conduite à tenir dans le traitement du trouble déficit de l'attention/hyperactivité avec le méthylphénidate. **Archives de pédiatrie**, v. 21, n. 1, p. 108-112, 2014.
- CAIRNS, Rose et al. ADHD medication overdose and misuse: the NSW Poisons Information Centre experience, 2004–2014. **Medical Journal of Australia**, v. 204, n. 4, p. 154-154, 2016.
- CLEMOW, David B. Misuse of methylphenidate. **Non-medical and illicit use of psychoactive drugs**, p. 99-124, 2015.
- COMPTON, Wilson M. et al. Prevalence and correlates of prescription stimulant use, misuse, use disorders, and motivations for misuse among adults in the United States. **American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 8, p. 741-755, 2018.
- CORTESE, Samuele et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 227-246, 2013.
- DRUG ENFORCEMENT AGENCY (2016) Drugs Schedules. acessado em 12/07/2021, <https://www.dea.gov/druginfo/ds.shtml>.
- DUTT, Meenu et al. Co-abuse of alprazolam augments the hepato-renal toxic effects of methylphenidate. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 52, n. 3, p. 216, 2020.
- ERCAN, Eyüp Sabri; INCI, Sevim Berrin; IPCI, Melis. Is There an Effect of Methylphenidate on Thrombocytopenia?. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 37, n. 3, p. 374, 2017.

- GAHR, Maximilian; PLENER, Paul L. Methylphenidate abuse: An overview. **Neuropathology of drug addictions and substance misuse**, p. 651-659, 2016.
- ILGENLI, T. Fikret et al. Acute effect of methylphenidate on QT interval duration and dispersion in children with attention deficit hyperactivity disorder. **Advances in therapy**, v. 24, n. 1, p. 182-188, 2007.
- JAVED, Nismat et al. Prevalence of Methylphenidate Misuse in Medical Colleges in Pakistan: A Cross-sectional Study. **Cureus**, v. 11, n. 10, 2019.
- KIMKO, Hui C.; CROSS, James T.; ABERNETHY, Darrell R. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. **Clinical pharmacokinetics**, v. 37, n. 6, p. 457-470, 1999.
- KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Abuse and toxicity of methylphenidate. **Current opinion in pediatrics**, v. 14, n. 2, p. 219-223, 2002.
- KRUEGER, J. et al. First detection of ethylphenidate in human fatalities after ethylphenidate intake. **Forensic science international**, v. 243, p. 126-129, 2014.
- LOUREIRO-VIEIRA, Sara et al. Methylphenidate effects in the young brain: friend or foe?. **International journal of developmental neuroscience**, v. 60, p. 34-47, 2017.
- MOORE, David R. et al. Psychostimulant use among college students during periods of high and low stress: An interdisciplinary approach utilizing both self-report and unobtrusive chemical sample data. **Addictive behaviors**, v. 39, n. 5, p. 987-993, 2014.
- REZAHOSEINI, Omid et al. Drug abuse among university students of Rafsanjan, Iran. **Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences**, v. 8, n. 2, p. 81, 2014.
- ROBERTS, Carl A. et al. How effective are pharmaceuticals for cognitive enhancement in healthy adults? A series of meta-analyses of cognitive performance during acute administration of modafinil, methylphenidate and D-amphetamine. **European Neuropsychopharmacology**, 2020.
- SHARIF, Safia et al. The use and impact of cognitive enhancers among university students: a systematic review. **Brain Sciences**, v. 11, n. 3, p. 355, 2021.
- STEYN, Francois. Methylphenidate use and poly-substance use among undergraduate students attending a South African university. **South African Journal of Psychiatry**, v. 22, n. 1, p. 1-4, 2016.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER). **Assessment of Abuse Potential of Drugs**: Guidance for Industry, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/116739/download>. Acesso em: 5 jul. 2021.

WHITEHURST, Lauren N.; MEDNICK, Sara C. Psychostimulants may block long-term memory formation via degraded sleep in healthy adults. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 178, p. 107342, 2021.

VITIELLO, Benedetto. Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, v. 17, n. 2, p. 459-474, 2008.



CAPÍTULO XVII

MANEJO E REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA INTOXICAÇÃO POR OPIOIDES

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-17

Jennyfer Pereira Flor ¹

Juliana Miyuki Miura ²

Lucas Ferreira de Carvalho ³

Matheus Coelho Prudêncio ⁴

¹ Graduanda do curso de Medicina - Universidade Federal do Sul da Bahia (UFSB)

² Graduanda do curso de Medicina - Centro Universitário São Camilo (CUSC)

³ Graduado em Medicina - Universidade de Uberaba (UNIUBE)

⁴ Graduado em Medicina - Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

RESUMO

Os conhecimentos e uso de opioides iniciaram há mais de 4.000 anos a.C, desde então sendo uma das opções terapêuticas mais importantes para a analgesia de moderada a forte intensidade. O uso recreativo e abusivo por opioides é um problema de saúde mundial, sendo uma causa de intoxicação exógena recorrente nos serviços de pronto atendimento. Além da alta prevalência, a relevância deste assunto é inegável pelo quadro clínico amplo e suas complicações graves. É necessário descrever as manifestações clínicas da intoxicação aguda e seu manejo para preparar profissionais da saúde em frente a tal situação e evitar desfechos desfavoráveis como óbito.

Palavras-chave: Intoxicação. Opioide. Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias.



1. INTRODUÇÃO

Extraído a partir de uma planta chamada *Papaver somniferum*, podendo ser chamada de papoula popularmente, o uso do ópio de forma terapêutica é relatado desde 4.000 anos a.C pelos Assírios, também pelos povos gregos e egípcios. Pelos gregos, recebeu o nome definitivo de ópio que neste idioma significava suco. Suas propriedades analgésicas foram descritas após, pelos romanos e árabes. Nesta época, os opioides já eram utilizados como anestésicos inalatórios durante procedimentos e então foram comercializados para a Índia e a China, disseminando o uso de tal substância pelo mundo todo. A morfina foi sintetizada em 1803, por Friedrich Sertürner, sendo iniciada sua comercialização 20 anos após. (BALTIERI, et al., 2004; DUARTE, 2005; PEREIRA et al, 2016)

Na América, no final do século XIX, a morfina era de fácil acesso devido ser uma medicação legalizada, de baixo custo financeiro e com grande oferta. Foi muito difundida devido às propriedades de exaltação das melhores qualidades mentais (quando utilizada em baixas dosagens), abolir a dor sem causar perda da consciência, cura de cefaleias crônicas, asma, tosse, queixas urinárias e febre. (MEDEIROS, 2005)

Atualmente existem os opioides naturais, retirados diretamente do ópio como a morfina e a codeína. Caso as moléculas naturais sejam alteradas, surgem os opioides semi-sintéticos, como a heroína e a oxicodona. Os opioides podem ser produzidos exclusivamente em laboratório, denominados opioides sintéticos como a metadona e fentanil. (REZENDE, et al., 2011)

De início eram desconhecidos os efeitos tóxicos-dependentes dos derivados do ópio, contudo com o uso disseminado as propriedades relacionadas à dependência e ao consumo compulsivo foram constatadas e então sua comercialização passou a ser regulamentada e comercializada legalmente, porém ilegalmente também. (MEDEIROS, 2005).

Em 1998 a Anvisa, por meio da Portaria nº 344 aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicações sujeitas a controle especial, sendo todos os derivados do ópio classificados como substâncias entorpecentes ou psicotrópicas. A morfina, oxicodona, metadona, petidina, buprenorfina, encontram-se na lista A1, que refere-se a substâncias entorpecentes sujeitas a notificação de receita "A". Codeína e tramadol

pertencem a lista A2, que também são substâncias entorpecentes porém de uso permitido somente em concentrações especiais. Fentanil pertence a lista A3, de substâncias psicotrópicas sujeitas a notificação de receita "A". A heroína está presente na lista F1, que diz respeito às substâncias entorpecentes de uso proscrito no Brasil. Em 2002, a produção ilegal de opioides era comandada pelos Afeganistão, responsável por 76% da indústria ilegal. (BRASIL, 1998; BALTIERI, 2004)

No panorama atual da terapia de dor, sua intensidade pode ser avaliada através da escala de dor, dividida em quatro degraus, proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O primeiro degrau trata-se de dores fracas, no qual não é indicado o uso de opioides. O segundo degrau diz respeito à dor moderada que pode-se optar pelo uso de analgésicos simples, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e opioides fracos (codeína e tramadol) via oral. No terceiro degrau está a dor de intensidade alta, onde podemos substituir o opioide leve por um forte (exemplos como morfina, metadona, oxicodona, fentanil e buprenorfina), assim como associar adjuvantes, como antidepressivos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. A dor refratária define o quarto degrau, em que pode-se fazer uso de bloqueio regional, opioides fortes e adjuvantes, além de suporte psíquico. A eficácia da ação dos opioides no controle da dor é indiscutível, porém em torno 18% a 41% dos pacientes usuários se tornam dependentes e passam a usá-lo de forma abusiva. (PEREIRA, et. al, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2018)

A exposição a opioides, seja para analgesia ou para drogadição, provoca no indivíduo estado de tolerância, ou seja, ocorre perda gradual do efeito, sendo necessárias doses maiores para atingir o mesmo efeito, tornando-se propício quadros de intoxicação pelos derivados do ópio. (PEREIRA; ANDRADE; TAKITANE, 2016)

Diante o exposto, a presente pesquisa bibliográfica teve como objetivo conhecer as propriedades farmacológicas dos opioides e fazer um levantamento acerca das manifestações clínicas que um paciente com intoxicação aguda por opioide pode apresentar, assim como abordar a epidemiologia, fatores de risco e a conduta clínica nesta situação.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Atualmente, os opioides são definidos como qualquer substância que possua propriedades semelhantes à morfina. São opioides conhecidos: morfina, codeína, tramadol, oxicodona, fentanil, metadona, petidina e buprenorfina. Apesar do uso bem documentado por muitos anos, os estudos farmacológicos e a descrição dos receptores foram apenas feitos nos anos 70. (BALTIERI et al., 2004)

Os receptores dos opioides conhecidos são quatro (BALTIERI et al., 2004):

- Mu: o subtipo 1 é associado a propriedades analgésicas e depressão respiratória e o subtipo 2 é associado a efeitos gastrointestinais.
- Kappa: associado a sedação, analgesia, miose e quadros psiquiátricos como despersonalização.
- Delta: associado a analgesia.
- Epsilon: associado a sedação.

Os receptores se ligam a dois tipos de proteínas G (G^0 e G^1), levando a ações farmacológicas diversas como abertura de canais de potássio quando o receptor for o Mu e Delta e fechamento dos canais de cálcio quando for o receptor Kappa. Estas ações levam a diminuição da liberação de neurotransmissores como acetilcolina, serotonina, epinefrina, substância P, sempre dependendo do tipo de receptor estimulado, e na redução da excitabilidade neuronal. Durante o uso agudo, o opioide tem ação inibitória do locus ceruleus, por meio da ativação de canais de potássio e inibindo correntes internas de sódio. (BALTIERI, et al., 2004)

A farmacocinética apresenta-se com grande versatilidade, variando conforme a classe do opioide. Habitualmente dispõe de rápida absorção, com picos de concentração plasmática em aproximadamente 2 horas após o uso. Apresenta um metabolismo hepático e eliminação renal. (SÃO PAULO. Secretaria Municipal de Saúde, 2017, p. 232)

2.2. EPIDEMIOLOGIA

Em conformidade com PEREIRA, ANDRADE, TAKITANE (2016), 12 a 21 milhões de pessoas no mundo são usuárias de opioides, sendo 75% usuários de heroína.

Aproximadamente há 70 milhões de mortes anuais causadas por intoxicação de opioides.

Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que 1,2 milhões de pessoas são usuários de heroína, sendo o país que mais consome opioides. O Brasil é o maior consumidor de opioides da América do Sul, sendo que uma pesquisa em 2005 feita nas 108 maiores cidades do país estimou que 1,3% da população faz uso de algum tipo de opioide, sendo 0,09% a incidência de heroína. O uso predomina em mulheres jovens. O uso por médicos brasileiros predomina em 4% dos profissionais, sendo 22,7% destes dependentes de opioides. (AMB, 2012; LEAL et al., 2020)

2.3. FATORES DE RISCO PARA INTOXICAÇÃO

Os fatores de risco mais associados a intoxicação e dependência por opioides são sexo masculino, adultos jovens de até 24 anos, dor crônica, profissional da área da saúde, transtornos mentais e histórico de uso de outras drogas de abuso como álcool, cannabis ou outras drogas ilícias. (LEAL et al., 2020)

2.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os opioides são drogas com efeito potencial de sedação quando usados em altas dosagens. A intoxicação por esta droga e o início dos sintomas variam em relação ao agente específico utilizado, a via de administração e a tolerância adquirida pelo seu uso crônico. Sendo que crianças dispõem de maior sensibilidade em desenvolver sintomas. (VELASCO et al., 2020; SÃO PAULO. Secretaria Municipal de Saúde, 2017, p. 232)

A intoxicação está bastante relacionada a efeitos no sistema nervoso central (SNC), e pode ser classificada em (BALTIERI et al., 2004; VELASCO et al., 2020; SÃO PAULO. Secretaria Municipal de Saúde, 2017, p. 232):

- Intoxicação leve a moderada: sentimentos de euforia ou disforia, sonolência, alucinações, delírios, sentimento de calor, prurido e rubor em face, redução do peristaltismo, náusea, vômitos, constipação, miose, xerostomia, bradicardia leve e hipotensão;
- Intoxicação grave: rebaixamento do nível de consciência, arreflexia, depressão respiratória (com bradipneia e hipoventilação), apneia,

hipóxia, convulsões, coma, necrose tubular aguda, bradicardia importante, broncoaspiração, edema pulmonar agudo não-cardiogênico.

Exemplificando apresentações clínicas com uso de agentes em específico, a Metadona pode ocasionar cardiotoxicidade, através do aumento do intervalo QT e ritmo de *torsades de points*, evoluindo com morte súbita. (KRAYCHETE et al., 2013)

2.5. MANEJO DA CRISE AGUDA

Uma anamnese detalhada é fundamental em casos de intoxicação por qualquer agente químico, incluindo a investigação de histórico de uso de substâncias, comorbidades, histórico familiar, histórico social, busca por marcas de agulha na pele, perfuração do septo nasal. Exames laboratoriais para avaliação de presença de alterações concomitantes, como hemograma completo, eletrólitos, eletrocardiograma, radiografia de tórax. Há também a necessidade de testes de triagem toxicológicos urinários, sanguíneos e respiratórios para buscar agentes causadores da intoxicação e uso associado de mais drogas. (AMARAL et al. 2010)

O manejo inicial da crise aguda de intoxicação por opioide inclui no suporte ventilatório, através de suporte de oxigênio ou intubação orotraqueal se houver rebaixamento do nível de consciência, controle da hipotensão e medidas de suporte, que envolvem a monitorização, hidratação adequada e manejo de condições associadas. (BALTIERI et al., 2004; VELASCO et al., 2020)

A administração de naloxone, antídoto do opioide, é indicada na suspeita de intoxicação por opioide com depressão respiratória ($FR < 12$ irpm), sendo a dose recomendada de 0,4 a 2 mg por via endovenosa (EV) em *bolus*, entretanto na ausência de acesso, vias alternativas são possíveis como intraóssea, subcutânea, intramuscular, intranasal, via cânula orotraqueal e inalatória. Pacientes que se apresentam com respiração espontânea, sugere-se iniciar com 0,04 mg EV, já nos quadros de apneia ou parada cardiorrespiratória, a dose inicial deve ser mais alta de 1 a 2 mg EV. (BALTIERI et al., 2004; AMARAL et al., 2010; SÃO PAULO. Secretaria Municipal de Saúde, 2017, p. 234)

Após 15 minutos sem resposta de melhora, como midríase, agitação, recuperação do nível de consciência, melhora do padrão respiratório, pode-se dobrar a dose inicial. Passados 15 minutos ainda sem resposta, pode-se triplicar a dose inicial. Por apresentar curta meia-vida, de aproximadamente 30 a 90 minutos, implica em

vigilância contínua do paciente para evitar que sintomas graves manifestem-se novamente. Caso não haja reversão do quadro, é imperativo reconsiderar a suspeita diagnóstica. (BALTIERI et al., 2004; VELASCO et al., 2020)

Ao administrar naloxone em pacientes dependentes de opioides deve-se ter cautela devido risco de síndrome de abstinência, frente à interrupção ou redução abrupta da dose da droga, causando reações psicológicas e fisiológicas, como: ansiedade, piloereção, hiperalgesia, insônia, dores abdominais e diarreia. (SÃO PAULO. Secretaria Municipal de Saúde, 2017, p. 234; BALTIERI et al., 2004)

Em caso de convulsões, administrar oxigênio e benzodiazepínicos. A hipotensão usualmente é revertida após o uso de naloxone, caso contrário, considerar uso de expansão volêmica com 10-20 mL/kg de solução cristalóide e vasopressores. Nas arritmias causadas pela ingestão de metadona, está indicado o monitoramento do ritmo cardíaco e correção de distúrbios eletrolíticos, como hipocalcemia, hipomagnesemia. A descontaminação por meio da lavagem gástrica e carvão ativado pode ser indicada em ingestões recentes sem sintomas graves de intoxicação, contudo pouco utilizada devido ao alto risco de broncoaspiração. (SÃO PAULO. Secretaria Municipal de Saúde, 2017, p. 233; VELASCO et al., 2020)

Segundo Velasco et al. (2020) a internação pode ser indicada nas seguintes situações:

1. Risco de efeitos prolongados: *overdose* por uso de opioide de longa duração, como metadona, oxicodona ou *patch* (adesivo) de fentanil; overdose por exposição atípica da droga, tornando a farmacocinética imprevisível (por exemplo, ingestão de *patch* de fentanil).
2. Evidência de efeitos prolongados ou graves: necessidade de doses repetidas de naloxone; dessaturação e rebaixamento do nível de consciência persistente.

Os casos suspeitos ou confirmados de intoxicação devem ser notificados na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena (FIIIE), disponibilizada pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). (SÃO PAULO. Secretaria Municipal de Saúde, 2017, p. 235)

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os opioides são medicações difundidas para alívio de dores que se apresentam em grau moderado, intenso ou dor refratária, como também são utilizados como droga de abuso. A intoxicação por uso ou abuso dessa substância é um problema de saúde pública internacional e pode repercutir em sintomas leves à morte. Portanto é indispensável que profissionais da saúde saibam identificar prontamente um quadro de intoxicação assim como dominar o manejo adequado com o objetivo de diminuir o risco de morte em cenários de apresentação clínica grave.

É relevante o estímulo aos profissionais da saúde a preencherem a notificação em situações de casos suspeitos ou confirmados de intoxicação, com a finalidade de produzir dados epidemiológicos. Bem como é essencial tornar público a apresentação clínica que pacientes com intoxicação por opioide podem apresentar, possibilitando que familiares de indivíduos que fazem uso da substância possam identificar sinais de intoxicação, permitindo a busca rápida para serviços de urgência, favorecendo a redução de danos.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, Ricardo Abrantes do; MALBERGIER, André; ANDRADE, Arthur Guerra de. **Manejo do paciente com transtornos relacionados ao uso de substância psicoativa na emergência psiquiátrica.** Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, p. 104-111, out. 2010. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/9kKtpySCVxk4XdtLbqKhChr/?lang=pt>>. Acesso em 19 ago. 2021.
- AMB. **Abuso e Dependência dos opioides e Opiáceos.** Projeto Diretrizes. [BICCA, C., et al.]. São Paulo: Associação Brasileira de Psiquiatria, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Associação Médica Brasileira, 2012. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes11/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2021.
- BALTIERI, Danilo Antonio; STRAIN, Eric C; DIAS, João Carlos; SCIVOLETTO, Sandra; MALBERGIER, André; NICASTRI, Sérgio; JERÔNIMO, Cláudio; ANDRADEA, Arthur Guerra de. **Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil.** Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, p. 259-269, 2004. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/WgydX8WD8rnKSdNK4HctPfn/abstract/?lang=pt>>. Acesso em 20 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria nº344, de 12 de maio de 1998.** Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, 1998.

DUARTE, Danilo Freire. **Uma Breve História do Ópio e dos Opioides.** Revista Brasileira de Anestesiologia, São Paulo, p. 135-146, 2005. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/rba/a/jphPg6dLHxQJDsxGtgmhjfJ/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em 18 ago. 2021.

LEAL, Rafael S.; ALENCAR, Guilherme A. de B. C. de. **USO INDEVIDO E DEPENDÊNCIA DE OPIOIDES: DA PREVENÇÃO AO TRATAMENTO.** Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, Teresópolis, p. 29-44, 2020. Disponível em <<http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/medicinafamiliasaudemental/article/view/2239#:~:text=Essas%20medica%C3%A7%C3%B5es%20s%C3%A3o%20Utilizadas%20de,sem%20melhorar%20suas%20condi%C3%A7%C3%B5es%20%C3%A1lgicas.>>. Acesso em 22 ago. 2021.

MEDEIROS, Luís. **opioides.** 1 ed. Lisboa : Permanyer Portugal, 2005. Disponível em: <https://www.aped-dor.org/images/biblioteca_dor/pdf/opioides.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2021.

PEREIRA; Mariana de Moura, ANDRADE; Letícia de Paiva; TAKITANE; Juliana. **Evolução do uso abusivo de derivados de ópio.** Saúde, Ética & Justiça. 21(1):12-7. 13. 2016. Disponível em <<https://www.revistas.usp.br/sej/article/view/126517>>. Acesso em 20 ago. 2021.

SÃO PAULO. Secretaria Municipal da Saúde. **Manual de Toxicologia Clínica: Orientação para assistência e vigilância das intoxicações agudas.** São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2017. 465p. Disponível em: <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/MANUAL%20DE%20TOXICOLOGIA%20CLÍNICA%20-%20COVISA%202017.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. **Dor: o quinto sinal vital, abordagem prática no idoso.** 2018. Disponível em: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2018/08/SBGG_-_Guia_de_Dor_-_final_site.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2021.

REZENDE, Élton; RIBEIRO, Marcelo; LARANJEIRA, Ronaldo. Substâncias psicoativas: emergência psiquiátrica. In: BOTEGA, Neury José. **Prática Psiquiátrica no Hospital Geral - Interconsulta e Emergência.** 3ed. Artmed. 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/283158253_Substancias_psicoativas_emergencia_psiquiatrica>. Acesso em: 15 ago. 2021.

VELASCO, Irineu Tadeu et al. **Medicina de emergência : abordagem prática.** 14 ed. Barueri : Manole, 2020.

CAPÍTULO XVIII

EFEITOS TÓXICOS DA MACONHA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL – UMA BREVE REVISÃO A PARTIR DE ESTUDOS EXPERIMENTAIS E CLÍNICOS

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-18

Antônio Carlos Lima da Silva Júnior¹

Wellington Alves Pereira Filho¹

João Viterbo Souto Barbosa¹

Luan Carlos Prado¹

Philippe da Silva Torres¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae), planta popularmente conhecida como maconha, é uma das drogas de abuso mais consumidas no mundo ao lado do álcool. Nos últimos anos, várias pesquisas têm descoberto importantes propriedades farmacológicas de compostos presentes na planta que vem sendo utilizadas na produção de fármacos para o tratamento de algumas doenças. No entanto, seus efeitos tóxicos precisam ser considerados e discutidos. Deste modo, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma pesquisa bibliográfica acerca dos principais efeitos tóxicos da maconha no sistema nervoso central. Para tal, foram consultadas as bases de dados LILACS, ScienceDirect, EMBASE, SciELO e MEDLINE para a seleção de artigos que abordassem informações direcionadas ao tema. Conclui-se que a utilização da *C. sativa* afeta diversas áreas cerebrais, o que pode interferir em importantes funções cognitivas dos usuários da droga, como atenção, memória e ansiedade.

Palavras-chave: *Cannabis*. Sistema Nervoso Central. Neurotoxicologia. Neurotoxicidade.



1. INTRODUÇÃO

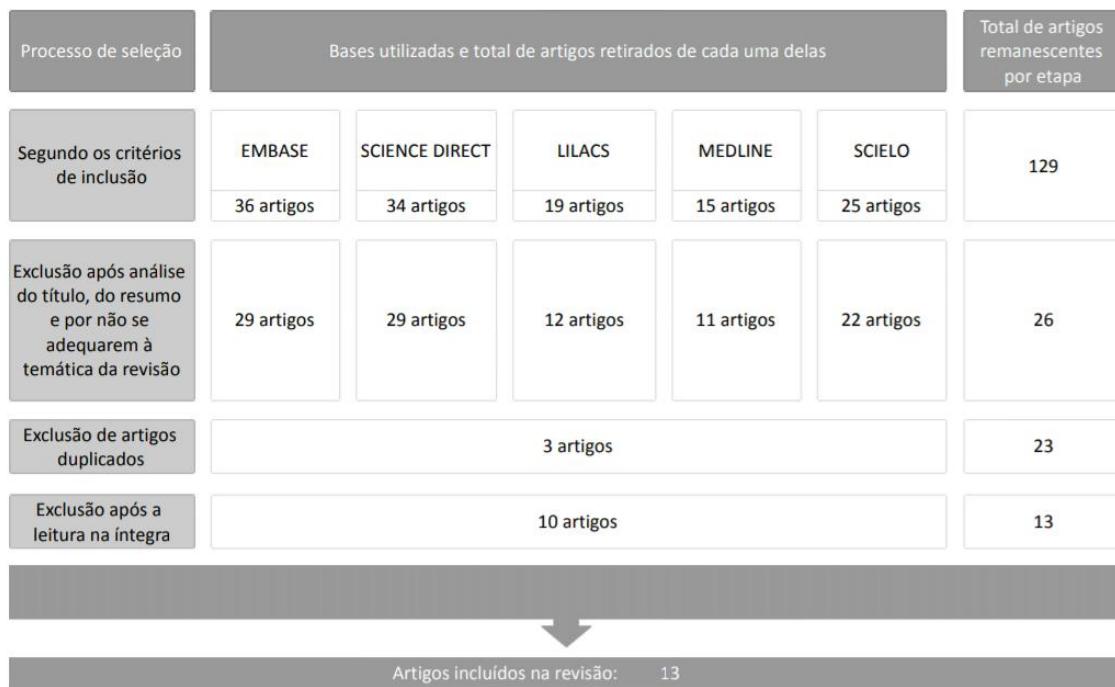
A maconha [*Cannabis sativa* L. (Cannabaceae)] é a droga de abuso mais consumida no mundo ao lado do álcool. Atualmente, nos EUA, um terço da população vive em estados onde há acesso legal à maconha. No Uruguai, a venda, o cultivo e a distribuição de maconha são legalizados desde 2013. Além desses países, a discussão sobre a legalização de tal droga se encontra fortemente presente na América e no resto do mundo, inclusive no Brasil, onde está em discussão o Projeto de Lei 399/15, que regulamenta o plantio da maconha para fins medicinais e a comercialização de medicamentos que contenham extratos, substratos ou partes da *C. sativa*, no país.

Considerando que tais processos de legalização permitem um maior consumo da droga por cada vez mais pessoas, juntamente de uma cultura de promoção e de banalização intensificada do uso de tal droga, torna-se necessária a discussão acerca dos efeitos tóxicos da maconha no corpo humano. Assim, esta revisão bibliográfica tem o objetivo de identificar quais são os principais efeitos neuropsiquiátricos e neurobiológicos provocados pela *Cannabis sativa*.

2. METODOLOGIA

Esta revisão de literatura é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados bibliográficas LILACS, ScienceDirect, EMBASE, SciELO e MEDLINE, via Portal de Periódicos CAPES para a seleção de artigos científicos originais versando sobre a ação da maconha no sistema nervoso central. Assim, este estudo caracteriza-se por ter uma abordagem integrativa de natureza qualitativa. Para a recuperação dos artigos de interesse, foram usados os seguintes descritores ou palavras-chave e suas combinações: “*Cannabis*”, “Neurotoxicology”, “Central Nervous System (CNS)”, “neurotoxicity”, “effects” e “Abuso de maconha”. Foram incluídos artigos originais relacionados ao tema da pesquisa, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2021. Produções que não atenderam a esses critérios de seleção foram excluídas. Ao todo, 13 artigos foram selecionados para compor esta revisão. O fluxograma da metodologia de busca encontra-se demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos utilizados neste estudo.



Fonte: Autoria própria.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. CANABINOIDES E SEUS RECEPTORES NO ORGANISMO HUMANO

Os canabinoides são substâncias que, quando presentes no corpo humano, apresentam sua atividade regulada pelos receptores de canabinoides – ou endocanabinoides. Historicamente, até 1980 acreditava-se que os efeitos da *Cannabis* não eram mediados por receptores. Entretanto, na década de 90, descobriu-se os primeiros receptores dessa droga: o CB1 e o CB2 (VENEGAS, 2020).

O receptor do tipo CB1 é ativado por neurotransmissores endocanabinoides e está localizado em todo o corpo, embora esteja mais concentrado nos sistemas nervosos central (SNC) e periférico, em áreas como medula espinhal, tronco cerebral, gânglios da base, camada molecular do cerebelo, partes do hipocampo (região CA3 e camada molecular do giro dentado), associado à memória e ao aprendizado motor, e córtex pré-frontal, relacionado à capacidade de raciocínio e controle inibitório. Já o receptor do tipo CB2 está localizado, principalmente, no baço, amígdalas e nas células do sistema imunológico (VENEGAS, 2020; GALVÁN, GUERRERO e VÁSQUEZ, 2017; NIZAMA, 2017).

Entendidas as áreas de atuação de cada tipo de receptor, faz-se necessário compreender como a maconha afeta o SNC por meio da interferência no mecanismo de ação do CB1. Os fitocanabinoides são, inicialmente, sintetizados pela descarboxilação dos metabolismos da *Cannabis*. Então, quando já presentes no organismo, após o consumo da maconha, eles agem por intermédio da interação com os receptores endocanabinoides. Assim, o principal fitocanabinoide, delta-9-tetraidrocannabinol (delta-9-THC), comunica-se com o CB1, provocando danos nas áreas de maior concentração desse tipo de receptor, o que ocasiona problemas de memória e de cognição, diminuição da conectividade axonal do córtex cerebral, ansiedade, reações psicotrópicas, como mudança de humor e de comportamentos, redução da atividade motora, da coordenação e do controle de movimento e alterações de aprendizagem (ABELA, 2019; CARTY, 2019; VENEGAS, 2020; GALVÁN, GUERRERO e VÁSQUEZ, 2017; NIZAMA, 2017).

3.2. PRINCIPAIS DANOS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E SUAS CORRELAÇÕES EXPERIMENTAIS

3.2.1. MEMÓRIA E APRENDIZAGEM VERBAL

A memória é uma importante habilidade do sistema nervoso e está ligada, principalmente, às sinapses e às conexões neurais. Nesse contexto, a ação de componentes da maconha em receptores canabinoides são capazes de afetar a neurogênese, destruindo pequenas moléculas de células precursoras neurais quando administrados em doses elevadas e por um longo período (STANSLOWSKY, 2017).

À luz de análises experimentais, ratos da espécie *Sprague Dawley*, principalmente fêmeas derivadas de uma linhagem paterna exposta ao extrato da fumaça de *Cannabis*, apresentam significativos danos à “*working memory*”, que é um tipo memória que permite o armazenamento de informações práticas a curto prazo e cuja atividade depende diretamente do bom funcionamento do córtex pré-frontal (HOLLOWAY, 2020; EL-SHAMARKA, 2020). Ademais, jovens adultos humanos que foram expostos à *Cannabis* no desenvolvimento fetal apresentaram problemas com a *working memory* audiovisual (WILLFORD, 2021).

Dessa forma, é possível estabelecer uma relação prejudicial da maconha com a memória, devido a sua ação nos receptores CB1, localizados, em grande quantidade, na

região hipocampal, a qual está ligada com o circuito de Papez. Tal circuito é uma das principais vias de memória do SNC, o qual está relacionado, também, com os corpos mamilares e com as áreas do córtex pré-frontal, que apresentam relação direta com a *working memory*.

Conforme um estudo mediado por médicos e feito com participantes que haviam inalado maconha recentemente, o uso mais frequente dessa droga foi associado a pontuações mais baixas nos testes de avaliação da memória e da aprendizagem verbal, o que evidencia a relação direta entre o consumo das substâncias presentes em derivados de plantas da família das canabiáceas e os danos cognitivos no sistema nervoso central humano, demonstrando os efeitos negativos da inalação dessa erva (LASPADA, 2019).

3.2.2. ATENÇÃO

Foi demonstrado que ratos machos *Sprague Dawley* derivados de uma linhagem paterna exposta ao extrato de fumaça da maconha apresentaram uma dificuldade significativa de atenção, em relação aos grupos controles, em objetos novos do que em objetos já conhecidos (HOLLOWAY, 2020). Outrossim, durante uma tarefa de reconhecimento de objetos, os controles mantiveram sua preferência relativa pelo novo objeto durante a sessão de dez minutos, enquanto os ratos cujos pais receberam THC (uma das substâncias presentes na maconha) mostraram uma queda significativamente maior de interesse no novo objeto, o que sugere uma capacidade reduzida de alternar e de manter a atenção em novos objetos. Isto demonstra que a exposição paterna crônica ao THC prematura em regimes de doses múltiplas pode causar efeitos de longo prazo na atenção das proles (HOLLOWAY, 2020; LEVIN, 2019).

Dessa forma, pode-se depreender que, em seres humanos, o comprometimento da atenção, uma função cerebral necessária à realização de todas as atividades durante o dia, interfere no trabalho e nas relações sociais, podendo causar até mesmo acidentes a partir de atos simples como dirigir ou atravessar a rua.

3.2.3. ANSIEDADE

Ratos da espécie *Sprague Dawley*, derivados de linhagens paternas expostas ao extrato da fumaça de *Cannabis*, apresentaram um aumento significativo de ansiedade e uma diminuição da capacidade de avaliar situações de risco (HOLLOWAY, 2020; EL-

SHAMARKA, 2020). Tais alterações podem estar relacionadas com o efeito ansiogênico que o THC passa a apresentar após a exposição a concentrações elevadas. Essa propriedade é descrita como a “curva em U invertido” do efeito do THC: assim, de acordo com o aumento da quantidade de THC no organismo, essa substância vai perdendo seu efeito ansiolítico até que passa a ter um efeito ansiogênico (NIZAMA-VALLADOLID, 2017).

3.2.4. ALTERAÇÕES METABÓLICAS

O efeito do uso prolongado de compostos com delta-9-THC se reflete na alteração na massa corporal de ratos, mesmo sem apresentarem sinais de danos na absorção e digestão de alimentos. A explicação mais provável para tal fenômeno pode estar relacionada ao aumento da sonolência, pois foi possível observar variações nos ciclos de vigília, afetando o metabolismo e a ingestão de alimentos nos animais. Tal ação pode ser notada pela perturbação em elementos dos núcleos talâmicos, sobretudo a região do núcleo supraquiasmático (MOHAMMED, 2018).

Entretanto, existe uma peculiaridade em relação ao uso de canabinoides e sua dosagem, pois em ratos da espécie *Sprague Dawley* a exposição menos intensa revelou um aumento no apetite, gerando, por consequência, aumento da massa nos ratos submetidos ao experimento. É possível que este aumento da dosagem possa atender limites para efeitos neurotóxicos ou compensatórios adicionais na maquinaria biológica (MOHAMMED, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão bibliográfica trouxe um entendimento sobre os mecanismos associados à toxicidade da *Cannabis*, sua interação com o receptor CB1 e os efeitos decorrentes da utilização dessa droga no sistema nervoso central, como danos ao córtex pré-frontal, o que afeta a capacidade de raciocínio e de tomada de decisões, e ao hipocampo, causando defasagens na memória e ansiedade. Ao analisar as altas taxas de utilização da *Cannabis* no mundo, bem como o fácil acesso a sua compra, evidencia-se a necessidade de alertar a população acerca dos efeitos neuropsiquiátricos e neurobiológicos que o consumo da maconha pode causar aos seus usuários.

REFERÊNCIAS

- ABELA, Andrew R. et al. Adolescent exposure to Δ9-tetrahydrocannabinol delays acquisition of paired-associates learning in adulthood. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 6, p. 1875-1886, 2019.
- CARTY, Dennis R. et al. Multigenerational consequences of early-life cannabinoid exposure in zebrafish. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 364, p. 133-143, 2019.
- EL-SHAMARKA, Marwa El-Sayed et al. Combined neurotoxic effects of cannabis and nandrolone decanoate in adolescent male rats. **Neurotoxicology**, v. 76, p. 114-125, 2020.
- GALVÁN, Gonzalo; GUERRERO-MARTELO, Manuel; DE LA HOZ, Francisco Vásquez. Cannabis: una ilusión cognitiva. **Revista Colombiana de Psiquiatria**, v. 46, n. 2, p. 95-102, 2017.
- HOLLOWAY, Zade R. et al. Paternal factors in neurodevelopmental toxicology: THC exposure of male rats causes long-lasting neurobehavioral effects in their offspring. **Neurotoxicology**, v. 78, p. 57-63, 2020.
- HOLLOWAY, Zade R. et al. Paternal cannabis extract exposure in rats: Preconception timing effects on neurodevelopmental behavior in offspring. **Neurotoxicology**, v. 81, p. 180-188, 2020.
- LASPADA, Natalia et al. El consumo de marihuana se asocia a una menor capacidad de aprendizaje verbal y memoria tardía en adultos jóvenes. **Revista Médica de Chile**, v. 147, n. 2, p. 206-211, 2019.
- LEVIN, Edward D. et al. Paternal THC exposure in rats causes long-lasting neurobehavioral effects in the offspring. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 74, p. 106806, 2019.
- MOHAMMED, Afzaal N. et al. Effect of repeated juvenile exposure to Δ9-tetrahydrocannabinol on anxiety-related behavior and social interactions in adolescent rats. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 69, p. 11-20, 2018.
- NIZAMA-VALLADOLID, Martín. Desmitificación del uso medicinal de la marihuana: argumentos médicos, científicos y sociales en contra de su legalización. **Acta Médica Peruana**, v. 34, n. 3, p. 231-236, 2017.
- STANSLOWSKY, Nancy et al. Functional effects of cannabinoids during dopaminergic specification of human neural precursors derived from induced pluripotent stem cells. **Addiction Biology**, v. 22, n. 5, p. 1329-1342, 2017.
- RODRÍGUEZ-VENEGAS, Elia de la Caridad; FONTAINE-ORTIZ, Julio Ernesto. Situación actual de Cannabis sativa, beneficios terapéuticos y reacciones adversas. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, v. 19, n. 6, 2020.

WILLFORD, Jennifer A. et al. A longitudinal study of the impact of marijuana on adult memory function: Prenatal, adolescent, and young adult exposures. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 84, p. 106958, 2021.



CAPÍTULO XIX

COMPARAÇÃO DO USO DOS CIGARROS CONVENCIONAIS E ELETRÔNICOS DURANTE A GESTAÇÃO QUANTO AO POTENCIAL TERATOGÊNICO

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-19

Pedro Samuel Mendes Carneiro da Ponte¹

Emanuel Victor da Silva Lima¹

Igor Batista dos Santos¹

Francisco Guilherme Sinfrônio da Silva¹

Lucas da Silva Oliveira¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

Um agente teratogênico é definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante o período gestacional, produz uma alteração na estrutura ou função da descendência. O cigarro tradicional se enquadra nesta definição de agente teratogênico. Os cigarros eletrônicos (*e-cigarettes*) foram introduzidos no comércio como opção para substituir o cigarro convencional, uma vez que não necessita da queima do tabaco para liberar a nicotina. Os usuários de cigarros eletrônicos consideram seu consumo mais seguro do que o dos cigarros tradicionais, tendo a falsa impressão daqueles serem menos prejudicial à saúde, repercutindo no elevado consumo dos *e-cigarettes* entre adolescentes e jovens, inclusive durante a gestação. O presente estudo, por meio de investigação em fontes bibliográficas, faz uma análise comparativa dos efeitos teratogênicos pelo uso de cigarros convencionais ou eletrônicos, expondo os danos que cada tipo de cigarro causa à saúde fetal, com o propósito de saber se existem diferenças entre os efeitos decorrentes do uso de ambas as formas durante a gestação.

Palavras-chave: Cigarros eletrônicos. Cigarro convencional. Efeitos teratogênicos. Nicotina.



1. INTRODUÇÃO

A fumaça do cigarro é uma mistura complexa e heterogênea de milhares de compostos (entre 4 e 6 mil), incluindo nicotina, monóxido de carbono, carcinógenos e metais pesados. Na gravidez, a fumaça do cigarro afeta negativamente o feto ao restringir o seu fornecimento de oxigênio e nutrientes, alterando seu crescimento e afetando o desenvolvimento de órgãos como o cérebro e pulmões (MCDONNELL; REGAN, 2019).

Cigarros eletrônicos (*e-cigarettes*) são dispositivos dependentes de bateria que esquentam uma solução líquida para gerar um aerossol que é inalado pelo usuário do aparelho. A maioria das soluções líquidas utilizadas para fazer o aerossol contém nicotina, existindo diferentes sabores no mercado (KLEIN et al., 2019). Os *e-cigarettes* tornaram-se uma alternativa disponível ao tabagismo no início dos anos 2000, imitando o comportamento psicossocial do tabagismo convencional, porém, aparentemente, sem os danos associados (TESTA; JACKSON; BOCCIO, 2021). Assim, a maioria dos usuários de cigarros eletrônicos os consideram mais seguros que os tradicionais (MCDONNEL; REGAN, 2019).

Entre as fumantes gestantes ou que planejam engravidar, observa-se uma maior tendência ao uso dos cigarros eletrônicos, sob a percepção de que eles seriam uma alternativa mais segura durante a gravidez (WANG et al., 2020). Contudo, embora existam um número limitado de pesquisas detalhando as consequências do cigarro eletrônico durante a gravidez, pode-se pontuar que eles podem oferecer um grau de risco para a saúde do feto considerando que certas marcas contêm altas concentrações de nicotina e alguns compostos químicos e metais diferentes do cigarro convencional, mas que também podem se mostrar teratogênicos (TESTA; JACKSON; BOCCIO, 2021).

Embora o uso dos cigarros eletrônicos elimine a exposição à maioria dos constituintes tóxicos presentes no cigarro convencional, a nicotina presente em ambos é uma substância teratogênica (WANG et al., 2020). A nicotina tem o potencial de facilmente cruzar a barreira placentária, atuando sobre o sistema nervoso do feto, o que altera a função e o desenvolvimento normal do cérebro, contribuindo para o desenvolvimento de problemas cognitivos e comportamentais nas crianças, como hiperatividade e dificuldades de aprendizagem (MCDONNELL; REGAN, 2019). Ademais,

a nicotina também está associada ao aumento na probabilidade de defeitos congênitos e de perdas fetais (MCGRATH-MORROW et al., 2020).

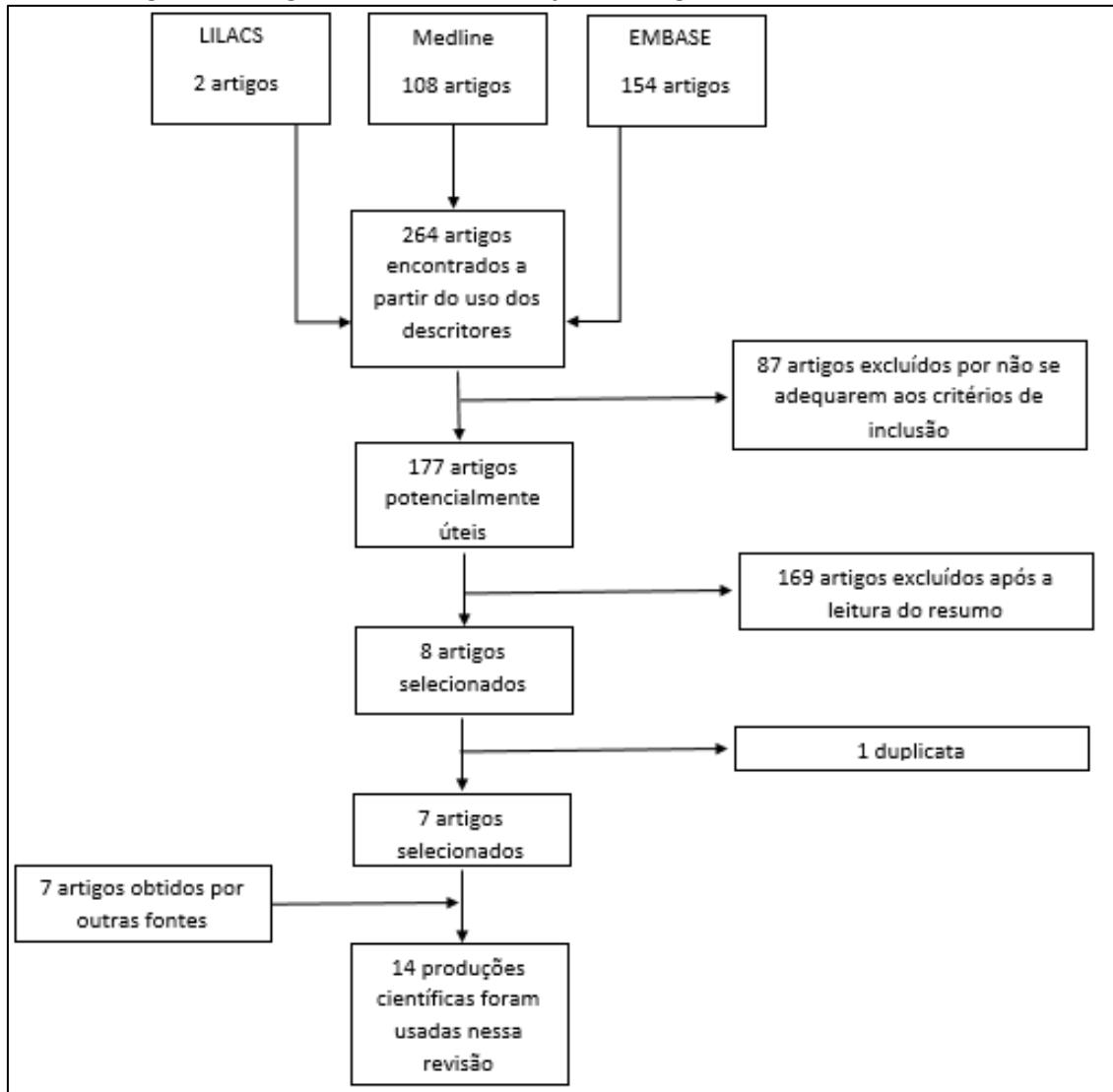
Considerando o crescente uso dos cigarros eletrônicos entre as gestantes em substituição ao cigarro tradicional e os riscos associados a essa prática, este estudo teve como objetivo buscar na literatura científica as diferenças entre os efeitos teratogênicos do cigarro convencional e do cigarro eletrônico, com o fito de contribuir para a orientação de melhores práticas de saúde e para a redução de problemas fetais associados ao ato de fumar.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho se caracteriza como produto de uma pesquisa bibliográfica, tendo sido produzido através de uma abordagem narrativa de natureza qualitativa, a partir da revisão e análise da literatura científica previamente publicada e selecionada por meio de estratégias específicas (ROTHER, et al., 2007).

As bases de dados utilizadas para a pesquisa bibliográfica foram: EMBASE, via Portal CAPES acesso CAFe; MEDLINE, via PubMed; e LILACS, via portal BVS. Foram utilizados os descritores DeCS (Descritores de Ciência e Saúde) e os seus correspondentes MeSH (Medical Subject Headings): “teratógenos”, “fumar cigarros”, “sistema de liberação de nicotina” combinados pelo operador booleano AND. Foram incluídos artigos originais e de revisão publicados na língua inglesa entre os anos de 2011 e 2021, totalizando 14 artigos utilizados na produção desta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção de artigos utilizados nesta revisão.



Fonte: Autoria própria.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. EFEITOS TERATOGÊNICOS DO CIGARRO CONVENCIONAL

A combustão de cigarros convencionais pode resultar na emissão de mais de 6000 compostos, incluindo numerosos tóxicos e cancerígenos (RODGEMAN et al., 2013). A fumaça do cigarro possui uma fase vapor e uma particulada. A fase vaporizada é composta por monóxido de carbono, formaldeído, acroleína, acetaldeído, amônia, cetonas, entre outras substâncias. A fase particulada contém nicotina e alcatrão, que é composto por várias substâncias formadas a partir da combustão dos derivados do

tabaco como por exemplo, níquel, benzopireno, o arsênio, cádmio e acetona (RODGMAN et al., 2013).

O uso materno do tabaco ou a exposição ao fumo passivo durante a gravidez está associado a efeitos deletérios ao desenvolvimento fetal e perinatal, resultando em retardamento do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, descolamento prematuro da placenta, disfunção endócrina, oncogênese, taxas aumentadas de aborto espontâneo, nascimentos pré-termo, aumento de natimortos e elevação do risco de síndrome da morte súbita do lactente (MCDONNELL et al., 2019; MCGRATH-MORROW et al., 2020). Entre as malformações congênitas é reconhecido o potencial teratogênico da fumaça do cigarro na formação de membros e dedos, no sistema cardiovascular, digestivo, músculo esquelético da face e do pescoço, além da existência de associações positivas entre fumo materno e malformações congênitas dos sistemas respiratório, nervoso e urogenital (DE ZEEUW et al., 2012; CASPERS et al., 2013; NICOLETTI et al., 2014; KUMMET et al., 2016; BALDACCI et al., 2018; MCGRATH-MORROW et al., 2020).

Os principais componentes do cigarro convencional que podem provocar efeitos adversos no desenvolvimento do embrião, sobretudo durante a organogênese, são a nicotina, o monóxido de carbono, além de outros compostos do alcatrão, que contribuem para o desenvolvimento de hipóxia fetal (MCDONNELL et al., 2019; MCGRATH-MORROW et al., 2020; CASPERS et al., 2013). Há evidências de que vários teratógenos na fumaça do cigarro afetam o desenvolvimento do embrião de forma multifatorial, seja por estresse oxidativo, por excitotoxicidade ou por apoptose mediada pelo antagonista glutamatérgico (DE ZEEUW et al., 2012).

Pode haver, ainda, aumento do risco de teratogenicidade pelo favorecimento de alterações epigenéticas via metilação no DNA fetal, o que afeta a forma como o DNA expressa os genes e, consequentemente, podendo ocasionar alterações funcionais ou estruturais no conceito durante a gestação (Joubert et al., 2016).

3.2. EFEITOS TERATOGÊNICOS DO CIGARRO ELETRÔNICO

O uso de cigarros eletrônicos com alta concentração de nicotina tem crescido nos últimos anos, principalmente entre os jovens, incluindo nunca fumantes, embora a utilização dos cigarros eletrônicos esteja diretamente associada ao início do tabagismo através uso do cigarro convencional à base de tabaco (O'BRIEN, 2021; DAI, 2019). A falsa

impressão de que o *e-cigarette* é menos prejudicial à saúde potencializa ainda mais seu uso entre adolescentes e jovens, sendo vista como uma forma segura de consumir cigarro inclusive durante a gestação, embora se saiba que a exposição à fumaça intraútero está associada a defeitos no desenvolvimento, partos prematuros e perdas fetais (MCGRATH-MORROW, 2020).

A substância nicotina isolada possui efeitos fisiológicos negativos e teratogênicos. Estudos demonstram que a concentração de nicotina no sangue de usuários de cigarros eletrônicos alcança picos em menor tempo quando comparado ao cigarro convencional, tornando-se semelhantes em seguida. Esta substância é metabolizada principalmente no fígado, sofrendo influência de sexo, idade, genética e função renal. Um estudo em ratos mostrou que essa substância é capaz de atravessar a placenta, entrando na circulação fetal com níveis semelhantes aos da circulação materna (MCGRATH-MORROW, 2020).

O uso de cigarro eletrônico durante o primeiro trimestre de gestação está relacionado a gastosquise e fendas orais na prole. Outrossim, o uso de nicotina mostrou-se prejudicial ao crescimento fetal, reduzindo-o, bem como ao fluxo sanguíneo útero-placentário, que se apresenta restrito, intensificando o prejuízo ao desenvolvimento normal do feto. Somado a isso, estudos mostraram que o uso desse alcaloide se relaciona à diminuição do peso da placenta e do feto. A análise do cordão umbilical de mães usuárias de cigarro eletrônico evidenciou altas concentrações de nicotina, corroborando a afirmação que essa substância alcança a circulação fetal (MCGRATH-MORROW, 2020).

Ademais, esse agente teratogênico possui efeitos deletérios sobre o sistema nervoso central, como defeitos no desenvolvimento cerebral. A exposição pré-natal de ratos e camundongos à nicotina associa-se a sintomas semelhantes a ansiedade, diminuição da atenção e déficits cognitivos (MCGRATH-MORROW, 2020).

A nicotina também possui ampla repercussão no sistema respiratório e imunológico fetais. O pulmão é afetado principalmente em relação ao seu desenvolvimento e, nas vias aéreas, acarreta estreitamento e espessamento das suas paredes, por conseguinte, há dificuldade na respiração normal. No sistema imunológico, observa-se alteração no funcionamento de linfócitos ou hipersecreção de

glicocorticoides, além de algumas respostas diminuídas na presença de agentes infecciosos (MCGRATH-MORROW, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, o cigarro eletrônico ganhou popularidade como forma de auxiliar na redução do tabagismo e como substituto do cigarro convencional. Com a abordagem feita no presente estudo é possível verificar que, embora o cigarro eletrônico não use a queima do tabaco para liberar a nicotina, ainda provoca muitos malefícios à saúde e está diretamente ligado ao início do uso do cigarro convencional. Ademais, mesmo que reduza a liberação de certos metais pesados que estão associados à fumaça do tabaco, algumas marcas de *e-cigarettes* contêm altas concentrações de nicotina e compostos químicos e metais diferentes dos existentes no cigarro convencional, mas que também têm potencial teratogênico. Outrossim, foi exposto que a concentração de nicotina no sangue de usuários de cigarros eletrônicos alcança picos em menor tempo quando comparada ao cigarro convencional, tornando-se semelhante em seguida.

Embora existam diferenças entre os efeitos teratogênicos decorrentes do uso do cigarro convencional e do cigarro eletrônico, ambos são extremamente prejudiciais à saúde fetal, estando associados a alterações na descendência. Ressalta-se que, até o momento, existem poucos estudos sobre os efeitos teratogênicos relacionados ao uso de *e-cigarettes*, sendo necessárias pesquisas futuras para a elucidação de todos os efeitos deletérios consequentes do uso destes dispositivos, bem como medidas educacionais à população para o esclarecimento dos potenciais efeitos tóxicos advindos do uso dos cigarros eletrônicos, especialmente, durante a gestação.

REFERÊNCIAS

- BALDACCI, Silvia et al. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. **Epidemiologia e Prevenzione**, v. 42, n. 3-4 Suppl 1, p. 1-34, 2018.
- CASPERS, Kristin M. et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and congenital limb deficiencies. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 27, n. 6, p. 509-520, 2013.

- DAI, Hongying; LEVENTHAL, Adam M. Prevalence of e-cigarette use among adults in the United States, 2014-2018. *JAMA*, v. 322, n. 18, p. 1824-1827, 2019.
- DE ZEEUW, P. et al. Prenatal exposure to cigarette smoke or alcohol and cerebellum volume in attention-deficit/hyperactivity disorder and typical development. *Translational Psychiatry*, v. 2, n. 3, p. e84-e84, 2012.
- JOUBERT, Bonnie R. et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *The American Journal of Human Genetics*, v. 98, n. 4, p. 680-696, 2016.
- KLEIN, Michael D., et al. "Electronic Cigarettes: Common Questions and Answers". *American Family Physician*, vol. 100, nº 4, agosto de 2019, p. 227–35.
- KUMMET, Colleen M. et al. Passive smoke exposure as a risk factor for oral clefts—a large international population-based study. *American Journal of Epidemiology*, v. 183, n. 9, p. 834-841, 2016.
- MCDONNELL, Brendan P.; REGAN, Carmen. Smoking in pregnancy: pathophysiology of harm and current evidence for monitoring and cessation. *The Obstetrician & Gynaecologist*, v. 21, n. 3, p. 169-175, 2019.
- MCGRATH-MORROW, Sharon A. et al. The effects of nicotine on development. *Pediatrics*, v. 145, n. 3, 2020.
- NICOLETTI, Dilvania et al. Tabagismo materno na gestação e malformações congênitas em crianças: uma revisão sistemática com meta-análise. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 30, p. 2491-2529, 2014.
- O'BRIEN, Doireann et al. Association between electronic cigarette use and tobacco cigarette smoking initiation in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2021.
- RODGMAN, Alan; PERFETTI, Thomas A. *The chemical components of tobacco and tobacco smoke*. 2 eds. CRC Press, p. 29-39, 2013.
- ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.
- TESTA, Alexander, et al. "Stressful Life Events and Electronic Cigarette Use during Pregnancy". *Social Science & Medicine*, vol. 276, maio de 2021, p. 113845.
- WANG, Xi, et al. "Smoking and Use of Electronic Cigarettes (Vaping) in Relation to Preterm Birth and Small-for-Gestational-Age in a 2016 U.S. National Sample". *Preventive Medicine*, vol. 134, maio de 2020, p. 106041.

CAPÍTULO XX

FREQUÊNCIA DE MICRONÚCLEOS EM ALUNOS NÃO FUMANTES, FUMANTES PASSIVOS E EX-FUMANTES DO MUNICÍPIO DE ALTA FLORESTA, MATO GROSSO, BRASIL

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-20

Auana Vicente Tiago ¹

Giovana Cuchi ²

Eliane Cristina Moreno de Pedri ³

Fernando Saragosa Rossi ⁴

Rejane de Fátima Conde Finotti ⁵

Ana Aparecida Bandini Rossi ⁶

¹ Doutora em Biodiversidade e Biotecnologia pelo PPG-Bionorte. Universidade do Estado de Mato Grosso Carlos Alberto Reyes Maldonado – UNEMAT.

² Graduanda em Ciências Biológicas. Universidade do Estado de Mato Grosso Carlos Alberto Reyes Maldonado – UNEMAT.

³ Doutoranda em Biodiversidade e Biotecnologia pelo PPG-Bionorte. Universidade do Estado de Mato Grosso Carlos Alberto Reyes Maldonado – UNEMAT.

⁴ Doutorando em Agronomia (Ciências do Solo). Universidade Estadual Paulista – UNESP.

⁵ Técnica em Serviços de Saúde. Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica. Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso.

⁶ Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Biológicas e Agrárias. Universidade do Estado de Mato Grosso Carlos Alberto Reyes Maldonado – UNEMAT. Professora dos Programas: PPG-Bionorte. PPGBioAgro e PGMP/UNEMAT.

RESUMO

Micronúcleos são fragmentos de cromossomos (ou cromossomos inteiros) que não foram mantidos no núcleo após a divisão celular, e formam uma estrutura externa ao núcleo principal de uma célula. Este estudo teve como objetivo avaliar a frequência de micronúcleos em células esfoliativas da mucosa bucal de não fumantes, fumantes passivos e ex-fumantes entre os adolescentes de duas unidades escolares do município de Alta Floresta, Mato Grosso. A amostra foi constituída por 36 indivíduos pré-adolescentes separados em três grupos: não fumantes (41,7%), fumantes passivos (41,7%) e ex-fumantes (16,6%) (alunos que já experimentaram o tabaco alguma vez na vida). O material biológico utilizado no estudo foram células da mucosa bucal. Para determinar a frequência dos micronúcleos e de outras alterações nucleares foi realizada contagem de 400 células por lâmina, totalizando 2.000 células por indivíduo. O trabalho foi aprovado pelo CEP/UNEMAT (Nº 243.851 de 11/04/2013). O percentual de micronúcleos nas células da mucosa bucal foi maior no grupo de alunos não fumantes e fumantes passivos. As outras alterações nucleares encontradas estiveram predominantes entre os grupos de fumantes passivos (100%) e ex-fumantes (100%). Oitenta por cento dos não fumantes apresentaram a maior frequência de micronúcleos variando de zero a dois, o mesmo percentual foi observado para o grupo de fumantes passivos (73,2%). Os alunos dos três grupos avaliados apresentaram algum tipo de alteração nas células da mucosa bucal, sendo o maior percentual de micronúcleo encontrado em alunos não fumantes e fumantes passivos, em relação ao grupo de ex-fumante.

Palavras-chave: Biomonitoramento. Células Binucleadas. Mucosa Bucal.



1. INTRODUÇÃO

Os micronúcleos são alterações genéticas que podem estar presentes nas células bucais de fumantes (SANTOS et al., 2021). Consistem em fragmentos de cromossomos (ou cromossomos inteiros) que não foram mantidos no núcleo após a divisão celular e formam uma estrutura externa ao núcleo principal de uma célula (COSTA JÚNIOR et al., 2018; GEUS et al., 2018). A formação dos micronúcleos pode ocorrer por ações de agentes endógenos ou exógenos (DICKEMAN et al., 2018).

Estudos vêm mostrando que agentes externos, como a exposição a pesticidas e radiação, uso de algumas drogas, álcool e cigarro, podem causar efeitos genotóxicos no DNA (SILVA et al., 2019; BALLESTRERI, 2017; MATHEUS LOBO; BOLAÑOS, 2014; ARALDI et al., 2013). O aparecimento de micronúcleos é uma das formas de adaptação do organismo para evitar maiores danos (DICKEMAN et al., 2018).

Uma das grandes preocupações atuais é a exposição humana a esses agentes genotóxicos (MEIRELES et al., 2006), visto que esses agentes têm potencial de causar alterações no material genético. Fatores ambientais, genéticos e de estilo de vida podem influenciar nas irregularidades genômicas e, por isso, a busca por procedimentos que promovam diagnósticos mais efetivos tem sido alta (JIMENÉZ, 2019).

O teste do micronúcleo é considerado um procedimento rápido, barato, não-invasivo e que pode ser repetido várias vezes para a prevenção e monitoramento de indivíduos sob risco carcinogênico, como consumo crônico e abusivo de álcool, tabaco e/ou outras substâncias mutagênicas, além de fatores ambientais adversos, sendo uma técnica interessante no diagnóstico precoce do câncer (CARVALHO et al., 2002; BARBON et al., 2014; FARIA; BRAGA, 2015).

A presença de micronúcleos não assegura que o indivíduo será afetado por uma doença, mas seu aparecimento nas células serve como parâmetro para determinação da extensão do dano que um agente do ambiente pode estar causando no processo de divisão celular do tecido acometido, afetando o DNA tecidual e, consequentemente, predispondo ao desenvolvimento do câncer bucal (KERN, 2006; BARBON et al., 2014). Sabe-se que o câncer de boca, sendo uma neoplasia maligna que se desenvolve a partir do revestimento mucoso da cavidade oral, tem fácil acesso e diagnóstico (PARISE JÚNIOR, 2000).

Este estudo teve como objetivo avaliar a frequência de micronúcleos em células esfoliativas da mucosa bucal de não fumantes, fumantes passivos e ex-fumantes entre os adolescentes de duas unidades escolares do município de Alta Floresta, Mato Grosso. Este estudo auxiliará na identificação de danos genéticos que constituem uma das etapas das ações de prevenção do câncer, contribuindo no biomonitoramento deste grupo populacional avaliado.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. AMOSTRA

A amostra foi constituída por 36 indivíduos pré-adolescentes separados em três grupos: não fumantes sendo constituído por 41,7% dos alunos (15), fumantes passivos sendo 41,7% dos alunos (15) e os ex-fumantes (alunos que já experimentaram o tabaco alguma vez na vida) constituído por 16,6% dos alunos (6). Com média de idade de 12,2 ± 0,9 anos. Estes foram selecionados mediante análise de questionário aplicado aos mesmos, sendo livres para escolha de participar ou não da pesquisa.

2.2. MATERIAL PARA ESTUDO CITOGENÉTICO

O material biológico utilizado no estudo foram células da mucosa bucal. Para coleta do material, primeiramente foi realizado uma assepsia bucal. Em seguida, o material foi coletado por raspagem gentil da mucosa, com uso de espátula de madeira, obtendo uma pequena quantidade de saliva. O material foi transferido para microtubos de 2 mL, contendo 1,5 mL de solução salina (0,9%). Logo após, o material coletado foi transferido ao laboratório de Genética Vegetal e Biologia Molecular (GenBioMol), da Universidade do Estado de Mato Grosso Carlos Alberto Reyes Maldonado, Campus de Alta Floresta, MT.

2.3. PREPARAÇÃO DO MATERIAL PARA A ANÁLISE CITOGENÉTICA

As células da mucosa foram centrifugadas a 15.000 rpm com a solução salina a 0,9%, por 3 minutos. O sedimento obtido foi fixado em etanol ácido acético 3:1, lavando-se três vezes com a solução fixadora e permanecendo nesta durante 24 horas. Em seguida, o material foi armazenado em freezer a -20 °C.

Posteriormente, o material foi gotejado em lâminas geladas e submetidas a hidrólise em HCl 5N por 30 minutos, após esse tempo as lâminas foram lavadas com água destilada, secas a temperatura ambiente, coradas pela reação de Feulgen durante 30 minutos e contracoradas pelo Fast Green durante 10 segundos (MACHADO-SANTELLI, 1994).

2.4. ANÁLISE DOS DADOS

Para determinar a frequência dos micronúcleos e de outras alterações foi realizada a contagem de 400 células por lâmina totalizando 2.000 células por indivíduo. As células foram analisadas mediante objetiva 40x em microscópio óptico comum.

Para o grupo dos não fumantes e fumantes passivos (15 alunos em cada grupo) foram analisadas 30.000 células por grupo, para o grupo dos ex-fumantes (06 alunos) foram analisadas 12.000 células.

Os dados foram tabulados e analisados com o auxílio do software Excel.

2.5. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado de Mato Grosso (CEP/UNEMAT) sob o parecer de número 243.851 de 11 de abril de 2013.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas no total 72.000 mil células da mucosa bucal dos alunos de duas unidades escolares do Sistema Municipal de Ensino de Alta Floresta, Mato Grosso - SISMEN/AF/MT, sendo 2.000 células por indivíduo.

Os resultados encontrados quanto à variação do porcentual de presença de micronúcleos nas células da mucosa bucal dos grupos de alunos, demonstram a maior porcentagem de micronúcleo em alunos não fumantes e fumantes passivos (73,3% em cada grupo) em relação ao grupo de ex-fumantes (50%) (Tabela 1).

Diferentes dos resultados encontrados por Conde (2011), onde o número médio de micronúcleos foi maior no grupo de fumantes ($16,87 \pm 6,35$) quando comparado com o número médio encontrado nos outros dois grupos: não fumantes e fumantes passivos

($7,27 \pm 3,15$ e $13,47 \pm 4,88$, respectivamente). Esse fato pode ser explicado devido os adolescentes apenas terem experimentado o tabaco e não serem fumantes ativos.

Tabela 1 - Percentagem de presença de micronúcleos nos grupos não fumantes, fumantes passivos e ex-fumantes dos alunos de duas unidades escolares do SISMEN, Alta Floresta, MT.

Grupos	Micronúcleos		Número Amostral	% de presença
	Presença	Ausência		
Não Fumantes	11	4	15	73,3
Fumantes Passivos	11	4	15	73,3
Ex-fumantes	3	3	6	50,0
Total	25	11	36	69,4

Fonte: Autoria própria.

As outras alterações nucleares encontradas nas células micronucleadas estiveram predominantes entre os grupos de fumantes passivos (100%) e ex-fumantes (100%) (Tabela 2). Klautau et al. (2004) em sua pesquisa sobre o estudo da presença de micronúcleos e outras alterações celulares em células da mucosa bucal de longevos, idosos e jovens observou que não houve diferença significativa no número de micronúcleos dos três grupos estudados. O mesmo foi constatado na formação de células binucleadas.

Tabela 2 - Percentagem de presença de outras alterações nucleares além dos micronúcleos nos grupos não fumantes, fumantes passivos e ex-fumantes dos alunos das duas unidades escolares do SISMEN, Alta Floresta, MT.

Grupos	Alterações nucleares		Total de células analisadas	% de presença
	Presença	Ausência		
Não Fumantes	9	2	11	81,8
Fumantes Passivos	11	0	11	100
Ex-fumantes	3	0	3	100
Total	23	2	25	92

Fonte: Autoria própria.

Segundo Martins e Filho (2003), dentre os conhecimentos sobre a formação de alterações do material genético os micronúcleos são os mais estudados, isso se deve ao fato de serem eficientes em indicar a extensão da ação de agentes ambientais no desequilíbrio genômico. Além disso, é considerada uma maneira relativamente simples, rápida e de baixo custo na detecção de danos cromossômicos. De acordo com Leite et

al. (2011) as alterações nucleares indicativas de apoptose induzidas por agentes genotóxicos, são consideradas como potenciais marcadores do processo de iniciação de transformação maligna.

Observou que 80,0% dos não fumantes apresentaram a maior frequência de micronúcleos variando de zero a dois, um percentual próximo foi observado para o grupo de fumantes passivos (73,2%). Entre os ex-fumantes a maior variação esteve de zero a três, sendo este constituído por 100% dos indivíduos (Tabela 3). Na pesquisa realizada por Martins e Filho (2003) resultado similar foi encontrado, no percentual de variação da frequência, onde 100% dos indivíduos não fumantes apresentaram frequência variando entre zero a dois, enquanto 87% dos fumantes apresentaram frequência entre um e três micronúcleos. Stich, San e Rosin (1983), mediante teste do micronúcleo em células esfoliativas da mucosa bucal de indivíduos não fumantes e fumantes, observaram que a frequência de micronúcleos em indivíduos fumantes se apresentava maior em relação a dos não-fumantes.

Tabela 3 - Percentagem de frequência de micronúcleo nos grupos não fumantes, fumantes passivos e ex-fumantes.

Frequencia de micronúcleos	Não fumantes		Fumantes Passivos		Ex-fumantes	
	Presença	% Presença	Presença	% Presença	Presença	% Presença
0	4	26,6	4	26,6	3	50,0
1	5	33,3	2	13,3	0	0
2	3	20,0	5	33,3	2	33,3
3	1	6,7	1	6,7	1	16,7
4	1	6,7	1	6,7	0	0
6	1	6,7	0	0	0	0
7	0	0	1	6,7	0	0
13	0	0	1	6,7	0	0
Total	15	100,0	15	100,0	6	100,0

Fonte: Autoria própria.

O percentual de variação da frequência das alterações nucleares entre os não fumantes foi de 80,0% variando de zero a oito alterações, entre os fumantes passivos 53,2% apresentaram uma variação de quatro a dezesseis e os ex-fumantes (100%) de três a dezessete alterações nucleares (Tabela 4).

Tabela 4 – Percentagem de frequência de outras alterações nucleares dos grupos não fumantes, fumantes passivos e ex-fumantes.

Frequencia de alterações nucleares	Não fumantes		Fumantes Passivos		Ex-fumante	
	Presença	% Presença	Presença	% Presença	Presença	% Presença
0	2	13,3	0	0	0	0
3	1	6,7	1	6,7	2	33,2
4	0	0	4	26,6	0	0
5	3	20,0	0	0	0	0
6	3	20,0	1	6,7	1	16,7
7	2	13,3	0	0	0	0
8	2	13,3	0	0	0	0
9	1	6,7	1	6,7	1	16,7
13	0	0	2	13,3	0	0
14	1	6,7	1	6,7	1	16,7
15	0	0	1	6,7	0	0
16	0	0	2	13,3	0	0
17	0	0	0	0	1	16,7
18	0	0	1	6,7	0	0
25	0	0	1	6,7	0	0
Total	15	100,0	15	100,0	6	100,0

Fonte: Autoria própria.

O grupo de fumantes passivos foi constituído por 66,7% de meninas e 33,3% de meninos com média de idade de $12 \pm 1,1$ anos. Os micronúcleos e outras alterações nucleares apareceram com maior frequência (0,0375 ou 3,75%) entre a idade de 12 anos, sendo a frequência entre as meninas maior (0,0665 ou 6,65%) em relação aos meninos (0,0400 ou 4%) (Tabela 5). A porcentagem de meninas e meninos no grupo ex-fumantes foi de 50% com média de idade $12,7 \pm 0,5$ anos. A frequência de micronúcleos e outras alterações nucleares foram predominantes na faixa etária de 13 anos (0,0260 ou 2,6%) e com maior frequência entre as meninas (0,0155) (meninos 0,0140) (Tabela 6).

Tabela 5 - Frequência de micronúcleos e outras alterações nucleares no grupo fumante passivo – 2.000 células por indivíduo.

Aluno	Idade	Sexo M/F	MN	fMn	Be	fBe	Bn	fBn	Cb	fCb	Total	fTotal
1	12	F	3	0,0015	0	0,0000	0	0,0000	4	0,0020	7	0,0035
2	13	F	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	4	0,0020	4	0,0020
3	13	F	2	0,0010	1	0,0005	0	0,0000	12	0,0060	15	0,0075
4	12	M	2	0,0010	0	0,0000	0	0,0000	3	0,0015	5	0,0025
5	13	M	13	0,0065	0	0,0000	0	0,0000	15	0,0075	28	0,0140
6	14	F	2	0,0010	0	0,0000	0	0,0000	5	0,0025	7	0,0035
7	11	M	0	0,0000	0	0,0000	1	0,0005	13	0,0065	14	0,0070
8	11	F	1	0,0005	0	0,0000	1	0,0005	12	0,0060	14	0,0070
9	10	F	1	0,0005	0	0,0000	0	0,0000	4	0,0020	5	0,0025
10	11	F	2	0,0010	0	0,0000	1	0,0005	15	0,0075	18	0,0090
11	11	M	11	0,0055	0	0,0000	0	0,0000	4	0,0020	15	0,0075
12	12	F	7	0,0035	0	0,0000	1	0,0005	15	0,0075	23	0,0115
13	12	F	2	0,0010	8	0,0040	1	0,0005	16	0,0080	27	0,0135
14	13	M	0	0,0000	5	0,0025	0	0,0000	13	0,0065	18	0,0090
15	12	F	4	0,0020	1	0,0005	0	0,0000	8	0,0040	13	0,0065

M/F: Masculino e feminino; MN: Micronúcleo; fMn: Frequência de micronúcleo; Be: Células com Broken Egg; fBe: Frequência de células com Broken Egg; Bn: Brotos nucleares; fBn: Frequência de brotos nucleares; Cb: Células binucleadas; fCb: Frequências de células binucleadas; fTotal: Frequência total.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 6 - Frequência de micronúcleos e outras alterações nucleares no grupo ex-fumantes – 2.000 células por indivíduo.

Aluno	Idade	Sexo M/F	MN	fMn	Be	fBe	Bn	fBn	Cb	fCb	Total	fTotal
1	12	M	2	0,0010	0	0,0000	0	0,0000	3	0,0015	5	0,0025
2	13	M	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	6	0,0030	6	0,0030
3	12	F	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	2	0,0010	2	0,0010
4	13	F	2	0,0010	0	0,0000	0	0,0000	9	0,0045	11	0,0055
5	13	F	3	0,0015	0	0,0000	0	0,0000	15	0,0075	18	0,0090
6	13	M	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	17	0,0085	17	0,0085

M/F: Masculino e feminino; MN: Micronúcleo; fMn: Frequência de micronúcleo; Be: Células com Broken Egg; fBe: Frequência de células com Broken Egg; Bn: Brotos nucleares; fBn: Frequência de brotos nucleares; Cb: Células binucleadas; fCb: Frequências de células binucleadas; fTotal: Frequência total.

Fonte: Autoria própria.

O grupo de não fumantes foi constituído de 66,7% de meninas e de 33,3% de meninos com idade média de $12,1 \pm 0,8$ anos. Sendo a idade de 12 anos apresentando maior frequência (0,0220 ou 2,2%) e sendo maior entre as meninas (0,0370), para os meninos a frequência obtida foi de 0,0190 (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência de micronúcleos e outras alterações nucleares no grupo não fumante – 2.000 células por indivíduo.

Aluno	Idade	Sexo M/F	MN	FMn	Be	fBe	Bn	fBn	Cb	fCb	Total	fTotal
1	11	F	4	0,0020	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	4	0,0020
2	13	F	1	0,0005	0	0,0000	0	0,0000	4	0,0020	5	0,0025
3	13	F	6	0,0030	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	6	0,0030
4	12	F	1	0,0005	0	0,0000	1	0,0005	12	0,0060	14	0,0070
5	12	M	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	7	0,0035	7	0,0035
6	12	F	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	7	0,0035	7	0,0035
7	11	F	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	5	0,0025	5	0,0025
8	11	F	2	0,0010	0	0,0000	0	0,0000	6	0,0030	8	0,0040
9	12	M	1	0,0005	0	0,0000	0	0,0000	7	0,0035	8	0,0040
10	13	F	1	0,0005	0	0,0000	0	0,0000	8	0,0040	9	0,0045
11	13	M	1	0,0005	0	0,0000	0	0,0000	5	0,0025	6	0,0030
12	13	M	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	9	0,0045	9	0,0045
13	12	F	2	0,0010	0	0,0000	0	0,0000	6	0,0030	8	0,0040
14	11	M	3	0,0015	0	0,0000	0	0,0000	5	0,0025	8	0,0040
15	13	F	2	0,0010	0	0,0000	0	0,0000	6	0,0030	8	0,0040

M/F: Masculino e feminino; MN: Micronúcleo; fMn: Frequência de micronúcleo; Be: Células com Broken Egg; fBe: Frequência de células com Broken Egg; Bn: Brotos nucleares; fBn: Frequência de brotos nucleares; Cb: Células binucleadas; fCb: Frequências de células binucleadas; fTotal: Frequência total.

Fonte: Autoria própria.

A frequência das alterações nucleares apresentou maior variação entre os fumantes passivos, este fato pode ser explicado devido ao grupo de ex-fumantes ter sido menor do que o grupo de fumantes passivos, não deixando de ser um indicativo de que o tabaco causa alterações tanto em fumantes quanto naqueles que ficam expostos a fumaça do cigarro.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maior porcentagem de micronúcleos foi encontrada em alunos não fumantes e fumantes passivos, em relação ao grupo de ex-fumantes. Porém, os alunos dos três grupos avaliados apresentaram algum tipo de alterações nas células da mucosa bucal.

Não fumantes e fumantes passivos apresentaram a maior frequência de micronúcleos variando de zero a dois, enquanto no grupo de ex-fumantes a maior variação de micronúcleos esteve de zero a três.

As alterações nucleares nas células da mucosa bucal entre os alunos não fumantes variaram de zero a oito, entre os fumantes passivos de quatro a dezesseis e entre os ex-fumantes de três a dezessete alterações nucleares, observando um maior número de alterações nucleares por células nos grupos de fumantes passivos e ex-fumantes. Indicativo de que o tabaco causa alterações tanto em fumantes quanto naqueles que ficam expostos a fumaça do cigarro.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso (FAPEMAT), pelas bolsas de Iniciação Científica oferecidas durante o período de desenvolvimento desse trabalho à primeira e segunda autora.

REFERÊNCIAS

- ARALDI, R.P. *et al.* Análise do potencial mutagênico dos esteroides anabólicos androgênicos (EAA) e da L-carnitina mediante o teste do micronúcleo em eritrócitos policromáticos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 19, n. 6, p. 448-451, 2013. DOI: 10.1590 / S1517-86922013000600014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/RSJLJWwgqC78RxNgLrg4Vtn/?lang=pt>. Acesso em: 28 jun. 2021.
- BALLESTRERI, E. Teste de micronúcleos como ferramenta para avaliação da exposição ocupacional a pesticidas: revisão. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 19-28, 2017. Disponível em: <http://autores.revistarevinter.com.br/index.php?journal=toxicologia&page=article&op=view&path%5B%5D=260>. Acesso em: 28 jun. 2021.
- BARBON, F. J. *et al.* Micronúcleos em fumantes e etilistas. **Journal of Oral Investigations**, v. 3, n. 2, p. 42-45, 2014. DOI: <https://doi.org/10.18256/2238-510X/j.oralinvestigations.v3n2p42-45>. Disponível em:

<https://seer.imed.edu.br/index.php/JOI/article/view/811>. Acesso em: 23 jun. 2021.

CARRARD, V. C. et al. Teste dos micronúcleos – Um biomarcador de dano genotóxico em células descamadas da mucosa bucal. **Revista Faculdade de Odontologia Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 48, n. 1/3, p. 77-81, jan./dez., 2007.

CARVALHO, M. B. de et al. Correlação entre a evolução clínica e a frequência de micronúcleos em células de pacientes portadores de carcinomas orais e da orofaringe. **Revista Associação Medicina Brasileira**, São Paulo, v. 48, n. 4, p. 317-322, 2002.

CONDE, R. F. **Avaliação de micronúcleos em células epiteliais bucais de fumantes e não fumantes do município de Alta Floresta, MT**. 2011. 16 p. Monografia (Especialização Saúde e Meio Ambiente) – Universidade do Estado do Mato Grosso – Campus de Alta Floresta. Alta Floresta, 2011.

COSTA JÚNIOR, C. E. O. et al. Evaluation of Pb-210 in urine and frequency of micronuclei in exfoliated cells as indicators of exposure to cigarettes. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 825, p. 59-64, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.12.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383571817300013?via%3Dihub>. Acesso em: 21 jun. 2021.

DICKEMANN, M. C. M. et al. Frequência de micronúcleos em etilistas. **Unifunec Ciências da Saúde e Biológicas**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 1-10, 2018. DOI: 10.24980/ucsb.v2i4.3310. Disponível em: <https://seer.unifunec.edu.br/index.php/rfce/article/view/3310>. Acesso em: 29 jun. 2021.

FARIA, L. E. M.; BRAGA, J. R. M. Aplicação do teste de micronúcleo para avaliação de potencial genotóxico em epitélio oral de estudantes universitários. **Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde**, v. 1, n. 1, p. 35-41, jan./jun. Salvador, 2015. Disponível em: <http://atualizarevista.com.br/article/v-1-n-1-aplicacao-do-teste-de-micronucleo-para-avaliacao-de-potencial-genotoxic-em-epitelio-oral-de-estudantes-universitarios/>. Acesso em 22 jun. 2021.

GEUS, J. L. et al. Does smoking habit increase the micronuclei frequency in the oral mucosa of adults compared to non-smokers? A systematic review and meta-analysis. **Clinical oral investigations**, v. 22, n. 1, p. 81-91, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2246-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-017-2246-4>. Acesso em: 21 jun. 2021.

JIMENÉZ, H. G. Q. **Avaliação subclínica da frequência de micronúcleos em células da mucosa bucal em pacientes fumantes e não fumantes**. 2019. 84f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia -

Campus de Sobral, Universidade Federal do Ceará, 2020. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/50593>. Acesso em: 22 jun. 2021.

KERN, R. **Avaliação de Micronúcleos em células epiteliais bucais em estudantes de odontologia**. 2006. 68p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Estadual de Ponta Grossa/PR. Ponta Grossa, 2006.

KLAUTAU, A. G. C. M. et al. Estudo sobre a presença de micronúcleos e outras alterações celulares em células da mucosa bucal de longevos, idosos e jovens do município de Santa Inês/BA. In: Congresso Brasileiro de Genética, 50., 2004, Florianópolis. **Anais** [...] Florianópolis, 2004.

LEITE, J. J. et al. Avaliação da incidência de micronúcleos em células epiteliais da mucosa oral de jovens e adultos fumantes e /ou etilistas. In: 5º Fórum de ensino, pesquisa, extensão e gestão, 5., 2011, Montes Claros. **Anais** [...] Montes Claros: UNMC, 2011.

MATHEUS LOBO, T.; BOLANOS, A. Micronúcleos: Biomarcador de genotoxicidad en expuestos a plaguicidas. **Salus**, Valencia, v. 18, n. 2, p. 18-26, 2014. Disponível em: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382014000200005&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 28 jun. 2021.

MACHADO-SANTELLI, G. M. et al. Biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. **Mutation Research/Genetic Toxicology**, v. 322, n. 3, p. 203-208, 1994.

MARTINS, K. F.; FILHO, J. B. Determinação da frequência de micronúcleos e outras alterações nucleares em células da mucosa bucal de indivíduos não-fumantes e fumantes passivos. **Revista Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 43-53, 2003.

MEIRELES, J. R. C. et al. Apoptose em células esfoliadas da mucosa bucal de indivíduos ocupacionalmente expostos a agentes mutagênicos e carcinogênicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 4, p. 337-343, 2006.

PARISE JÚNIOR, O. **Câncer de boca – Aspectos básicos e terapêuticos**. São Paulo: Sarvier, 2000.

SANTOS, V. P. et al. Perfil de tabagismo e frequência de micronúcleos em indivíduos de um município do Sul de Minas Gerais. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 2, p. e5621-e5621, 2021. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e5621.2021>. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/5621>. Acesso em: 21 jun. 2021.

SILVA, J. et al. Análise da frequência de micronúcleos em sangue humano irradiado com feixe misto de nêutron-gama em três diferentes doses absorvidas. In: Encontro anual da biofísica, 6., p. 24-27, 2019, Recife. **Anais** [...] Recife: Blucher, 2019. DOI: 10.5151 / biofisica2019-08. Disponível em:

<https://www.proceedings.blucher.com.br/article-details/30583>. Acesso em 28 jun. 2021.

STICH, H. F.; SAN, R. H. C.; ROSIN, M. P. Adaptation of the DNA-repair and micronucleus tests to human cell suspensions and exfoliated cells. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 407, n. 1, p. 93-105, 1983.



CAPÍTULO XXI

EFEITOS DELETÉRIOS NO DESENVOLVIMENTO FETAL DEVIDO AO ABUSO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-21

Gabriela Pessoa de Brito Nunes¹

Lucas Barbosa Sampaio¹

Jessica Araújo Cavalcante²

Karinne da Silva Assunção²

Marcela Maria Cavalcanti Lira³

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur⁴

¹ Graduando do curso de Medicina. Centro Universitário Christus- Unichristus.

² Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará- UECE.

³ Graduando do curso de Medicina. Universidade Católica de Pernambuco- UNICAP.

⁴ Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará- UECE.

RESUMO

As bebidas alcóolicas são consideradas drogas lícitas, sendo bastante difundidas em todo o mundo. Seu consumo é comumente associado a momentos de socialização e se faz presente de forma rotineira na vida de uma parcela significativa da população mundial. No entanto, o uso do álcool pode trazer dependência e afetar negativamente a vida dos usuários, principalmente daqueles que cometem abusos. Este estudo teve como objetivo identificar os efeitos deletérios sobre o desenvolvimento fetal consequentes do uso do álcool durante o período gestacional. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS e *ScienceDirect* resultando na seleção de 28 artigos publicados entre 2017 e 2021, sendo os resultados das análises destes estudos apresentados em forma de revisão de literatura. Verificou-se que o álcool é uma droga com importante efeito teratogênico e associado a inúmeras desordens ao feto, como retardo mental, podendo levar à síndrome alcoólica fetal (SAF), tornando o uso dessa droga por gestantes um importante problema de saúde pública. Os comprometimentos fetais são evitados pela não utilização de álcool durante a gestação, sendo fundamental que as gestantes usuárias de álcool sejam identificadas e instruídas, a fim de minimizar esse problema.

Palavras-chave: Gravidez. Intoxicação. Síndrome Alcoólica Fetal. Má formação fetal.



1. INTRODUÇÃO

O período da gravidez é bastante delicado, tanto para a mulher como para o feto, sendo necessário tomar vários cuidados para evitar malformações e problemas ao indivíduo em formação e complicações na gestante. O ambiente em que o feto se encontra em formação tem bastante influência no seu desenvolvimento, existindo fatores que podem acarretar comprometimento fetal, a exemplo do consumo de nicotina, de psicotrópicos e de álcool pela gestante (STEELE et al., 2020). Cada substância tem efeitos específicos e age de maneira diferente no organismo materno e fetal, em geral, havendo uma notável relação com a quantidade consumida, sendo importante a identificação da substância e frequência de uso pela gestante (STEELE et al., 2020).

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi identificar, na literatura científica vigente, os efeitos deletérios sobre o desenvolvimento fetal consequentes do uso do álcool durante o período gestacional.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica apresentada na forma de revisão de literatura, baseada na análise da literatura científica que retrata os efeitos negativos ao desenvolvimento fetal causados pelo abuso de álcool durante a gestação. Foram consultadas as bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e *ScienceDirect* com a utilização de descritores ou palavras-chave apropriados e suas combinações para a recuperação de artigos de interesse à temática. Os termos de busca utilizados foram: “*Fetal Alcohol Syndrome*”, “*Congenital Malformation*”, “*Fetus Growth*”, “*Transtornos do Espectro Alcoólico Fetal*” e “*Desenvolvimento Fetal*”. Foram selecionados artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre os anos de 2017 e 2021 e que atendiam ao propósito da pesquisa. Inicialmente foram recuperados 246 artigos, dos quais foram eliminados 211 após a leitura dos títulos e resumos; dos 35 remanescentes, foram retiradas 4 duplicatas e outros 3 artigos que, após sua leitura na íntegra, constatou-se que não

atendiam à temática. Desta forma, 28 estudos foram incluídos na composição desta revisão de literatura.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. CONSEQUÊNCIAS DA EXPOSIÇÃO AO ÁLCOOL NO PERÍODO GESTACIONAL

O álcool é uma droga lícita usada no mundo todo, sendo seu consumo feito de forma exagerada por muitos indivíduos, inclusive por gestantes. O abuso dessa substância por durante a gravidez está diretamente relacionado ao desenvolvimento da síndrome alcoólica fetal (SAF) (POPOVA et al., 2017). Também durante a gestação, o consumo de álcool pode causar malformações nos sistemas cardíaco, esquelético, renal, oftalmico, auditivo e neurológico do feto (NASH et al., 2017). Os danos fetais relacionados ao sistema neurológico podem culminar em prejuízo cognitivo, atraso no desenvolvimento e deficiência na formação cerebral (STEELE et al., 2020; GEORGIEFF et al., 2018).

O transtorno do espectro alcoólico fetal (TEAF) ou síndrome alcóolica fetal (SAF) é um quadro bastante prevalente em recém-nascidos de gestantes que consomem altas quantidades de bebidas alcoólicas durante a gravidez, sendo sua prevalência comparada com as da síndrome de Down e do transtorno do espectro autista (NASH et al., 2017). Portanto a exposição pré-natal ao álcool fator necessário para o desenvolvimento da SAF e a gravidade da síndrome é influenciada por diversos fatores associados (NASH et al., 2017).

Estudo de Nash et al. (2017) demonstra que de 1 a 2 horas após a ingestão de álcool pela gestante, os níveis da substância no sangue fetal são equivalentes ao da mãe. A exposição pré-natal ao álcool ainda é prolongada pela recaptação amniótica, expondo o indivíduo em formação por mais tempo à substância alcoólica. O álcool tem efeitos teratogênicos devido ao acúmulo dos subprodutos tóxicos advindos da sua metabolização que se acumulam e interrompem o crescimento fetal, a divisão das células e também a sobrevivência das células no organismo do feto.

Estudos apontam que uma em cada 67 mulheres que consomem álcool durante a gravidez terão um filho com síndrome alcóolica fetal (SAF), o que se traduz em cerca de 119.000 crianças nascidas no mundo com essa doença a cada ano. Embora mulheres

grávidas consumam menos álcool em comparação com mulheres não grávidas, as taxas de ingestão de álcool em mulheres grávidas permanecem substanciais e significativas (POPOVA et al., 2017; METZ et al., 2020; KURUP; MERCHANT, 2021).

As propriedades teratogênicas do álcool foram reconhecidas em 1960. A síndrome alcoólica fetal (SAF) é bem descrita que consiste em defeitos craniofaciais, nos membros e cardiovasculares, juntamente com deficiência de crescimento e atraso no desenvolvimento associados à exposição fetal ao álcool. Uma série de outras consequências patológicas também já associadas ao consumo do álcool, como baixo peso ao nascer, parto prematuro, abortos espontâneos, déficits cognitivos e problemas comportamentais. Portanto, é importante minimizar a exposição fetal ao álcool tanto quanto possível em mulheres com transtornos por uso de álcool (AFTAB; SHAH, 2017; NGUYEN et al., 2017; BUKIYA, 2019).

O consumo excessivo de álcool crônico perturba o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e a abstinência de álcool pode levar a níveis elevados de cortisol na gestante, o que pode levar ao parto prematuro. Além disso, podem surgir outras complicações na gravidez, tais como, hipertensão relacionada à abstinência de álcool, descolamento prematuro da placenta e sofrimento fetal agudo. O estado confusional de *delirium tremens* também pode levar a possíveis danos físicos por meio de acidentes ou lesões. Todos os esforços devem ser feitos para prevenir o desenvolvimento de abstinência do álcool em mulheres grávidas. Não há estudos específicos disponíveis sobre o tratamento da abstinência do álcool durante a gravidez; portanto, a discussão atual na literatura extrapola o conhecimento existente para essa situação (AFTAB; SHAH, 2017; METZ et al., 2020; KURUP; MERCHANT, 2021).

Os benzodiazepínicos são os medicamentos de escolha para o tratamento da abstinência do álcool em grávidas. Apesar da controvérsia em torno do potencial teratogênico do uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre gestacional, os riscos da administração de curto prazo de benzodiazepínicos são provavelmente menores do que os danos potenciais da abstinência não tratada para a mãe e o bebê (AFTAB; SHAH, 2017; METZ et al., 2020; KURUP; MERCHANT, 2021).

Prematuridade, baixo peso ao nascer e malformação congênita foram os efeitos adversos decorrentes do uso de substâncias, incluindo o álcool, no período pré-natal investigados por Bayih e colaboradores (2021). Os esforços de saúde pública existentes

devem ser incentivados para ajudar as mulheres a pararem completamente com o uso de substâncias com potencial tóxico sobre o feto antes mesmo da gravidez. Além disso, aumentar a conscientização pública sobre os potenciais impactos negativos do uso de substâncias durante a gravidez sobre o resultado do parto seria da maior importância para a prevenção abrangente do problema (BAYIH et al., 2021).

Apesar da alta prevalência de síndrome alcóolica fetal, a fisiopatologia do dano fetal pelo álcool permanece pouco compreendida. Um dos maiores obstáculos no estudo do desenvolvimento fetal em resposta à exposição ao álcool é a incapacidade de padronizar a quantidade, o padrão de consumo de álcool e os níveis máximos de álcool no sangue em mães grávidas (TOBIASZ et al., 2018). Atualmente, não há cura prontamente disponível para a exposição fetal intencional ou acidental ao álcool. Uma das razões é a compreensão mecanicista limitada da fisiopatologia das SAF, que surge, em grande parte, do perfil farmacológico peculiar da molécula de etanol, o qual o permite atravessar prontamente as membranas celulares e distribuindo-se livremente entre os compartimentos do corpo. Assim, o etanol tem como alvo várias estruturas orgânicas, sendo o cérebro fetal o órgão mais gravemente afetado, exibindo anormalidades estruturais e funcionais em resposta ao consumo de álcool pela mãe (BUKIYA, 2019; BOSCHEN et al., 2019).

Os efeitos do álcool na função cerebrovascular fetal requerem grande atenção, visto que as demandas energéticas do cérebro são geralmente atendidas por um suprimento de sangue em constante adaptação. Essa adaptação é iniciada no nível das artérias cerebrais e se estende aos microvasos que penetram no parênquima cerebral e se envolvem na formação de unidades neurovasculares. Dentro das células, as mitocôndrias se adaptam constantemente às mudanças dinâmicas nas demandas metabólicas. Os efeitos deletérios da exposição ao álcool na morfologia mitocondrial e na função dos tecidos fetais têm sido documentados. Além disso, a disfunção mitocondrial em cardiomiócitos fetais foi proposta como uma das causas por trás do desenvolvimento de patologia cardíaca presente em casos graves de dano fetal por exposição ao álcool no útero. (BUKIYA, 2019; BOSCHEN et al., 2019).

Os efeitos do álcool são principalmente indiretos e mediados pela ligação aos receptores do ácido gama aminobutírico (GABA), aumentando assim o potencial de membrana do nervo pós-sináptico, causando inibição. O álcool interrompe a atividade

da S-adenosil metionina (doador de metila) levando à hipometilação geral, no entanto, esta é uma generalização do mecanismo e algumas áreas podem não apresentar alterações ou mesmo hipermetilação. A exposição pré-natal ao álcool também foi demonstrada em ratos para causar modificações nas histonas (ORNOY et al., 2018).

Desde as primeiras descobertas sobre a síndrome alcóolica fetal, várias pesquisas têm sido feitas com o intuito de prevenir e tratar as gestantes e os neonatos. Os primeiros estudos basearam-se em exames pós-morte que revelavam macroestruturas cerebrais dismórficas, como heterotopias corticais e cerebelares, cerebelo menor e hipoplásico, ausência de ponte e medula mal formada. Em crianças e adolescentes com SAF, alterações na substância cinzenta foram detectadas em vários lobos corticais, incluindo os lobos frontal, temporal, parietal e occipital. Semelhante às alterações da substância cinzenta cortical, as reduções no volume da substância branca foram observadas globalmente, bem como ao redor dos cornos occipitais, nas regiões parietal e temporal esquerda, na região ventral occipital temporal e na região cingulada posterior. As mudanças no volume e na espessura de várias regiões do cérebro foram associadas a alterações no desempenho cognitivo (NGUYEN et al., 2017).

Em ratos expostos ao álcool no período pré-natal, o peptídeo de expressão β -endorfina e seu polipeptídeo precursor proopiomelanocortina (POMC) foram encontrados diminuídos. Esses peptídeos têm efeito na regulação do eixo hipotalâmico hipofisário e, subsequentemente, na resposta ao estresse. Estudos recentes descobriram que alterações epigenéticas, incluindo modificações de histonas, expressão de microRNA e metilação de DNA, estão relacionadas à expressão diminuída dessas β -endorfina e polipeptídeo POMC e, portanto, alterações no eixo hipotalâmico hipofisário (ORNOY et al., 2018).

O etanol aumenta o nível de espécies reativas de oxigênio e/ou reduz o nível de antioxidantes, resultando em dano oxidativo. O dano às células foi demonstrado na forma de dano ao DNA, peroxidação lipídica e alterações na atividade enzimática, o que pode resultar em apoptose. Tanto a necrose quanto a apoptose das células neurais foram já foram associadas à SAF (ORNOY et al., 2018).

Foi demonstrado que a exposição pré-natal ao álcool induz malformações faciais congênitas e defeitos craniofaciais em humanos e ratos. Verificou-se também que anomalias auditivas, oculares e olfatórias foram comumente observadas SAF. O álcool

também tem vastos efeitos prejudiciais ao sistema nervoso central que, consequentemente, resultam em defeitos neurocomportamentais. Foi demonstrado que a exposição pré-natal ao álcool afeta a inteligência geral, a memória, a linguagem, a atenção, o aprendizado, as habilidades visuoespaciais, o funcionamento executivo, as habilidades motoras e o funcionamento social e adaptativo. A exposição precoce ao álcool tem a capacidade de afetar várias áreas do desenvolvimento do cérebro, incluindo cerebelo, gânglios da base, lobo parietal, lobo frontal e outros (ORNOY et al., 2018).

Em experimentos com animais, o uso do etanol resultou em má diferenciação de células do estroma derivadas da medula óssea em condrócitos e supriu a expressão da via de sinalização do fator de crescimento transformador- β (TGF β) -smad2 / 3-Sox9. A forma e o desenvolvimento da cartilagem articular de animais em uso de etanol apresentam-se comprometidos em relação a animais não expostos ao álcool, indicando que o etanol pode causar displasia da cartilagem articular, representada por redução da diferenciação e proliferação dos condrócitos, baixa capacidade de síntese da matriz e hipertrofia ectópica e apoptose dos condrócitos articulares; além disso, este efeito persistiu na idade adulta dos animais (NI et al., 2018).

Nguyen et al. (2020) demonstraram que a exposição pré-natal moderada precoce ao etanol em camundongos pode causar alterações no cérebro que são detectáveis durante o desenvolvimento e, também, na idade adulta. Estudo com primatas já demonstraram que exposição ao álcool dilata as artérias cerebrais fetais por meio de receptores endocanabinoides e resulta em um aumento da função do receptor CB2 (SELEVERSTOV et al., 2017). Em experimentos com embriões de aves, Wang et al. (2017) sugerem que o uso agudo e crônico de etanol interrompe o desenvolvimento vascular durante a embriogênese.

Em uma pesquisa transversal conduzida por Esper e Furtado (2019), gestantes com diagnóstico de uso abusivo e dependência de álcool, de acordo com a CID-10, e com consumo de risco, de acordo com a triagem T-ACE, apresentaram maior ocorrência de eventos de vida estressantes do que o grupo sem diagnóstico de dependência ou consumo de risco de etanol. Os resultados sugerem associação entre eventos de vida estressantes e dependência ou risco de consumo de álcool em gestantes. A avaliação dos eventos de vida estressantes pela equipe de enfermagem pode auxiliar a gestante

a identificar ou fortalecer estilos de enfrentamento saudáveis frente ao estresse, intervir e evitar o consumo de álcool durante a gravidez.

3.2. MEDIDAS PREVENTIVAS DA EXPOSIÇÃO MATERNA AO ÁLCOOL

Nos últimos anos, uma ênfase crescente tem sido colocada em nome dos governos e organizações profissionais na concepção de uma abordagem abrangente para a prestação de aconselhamento e cuidados aos futuros pais e indivíduos em idade reprodutiva. O estágio de pré-concepção oferece a melhor oportunidade para aconselhar os futuros pais em relação a fatores que podem estar ligados a anomalias congênitas, como a exposição fetal ao álcool. Isso pode levar a um espectro de anomalias, incluindo anormalidades do sistema nervoso central, crescimento deficiência e características dismórficas. Fatores genéticos que modulam o efeito teratogênico do álcool, como aqueles que influenciam o metabolismo do álcool, estão sendo desvendados e irão melhorar nossa compreensão deste importante problema de saúde no futuro (IOANNIDES, 2017).

A consulta pré-concepcional tem o propósito de avaliar e prevenir possíveis riscos de vida obstétricos e fetais, além de esclarecer dúvidas existentes do casal e atuar na promoção da saúde reprodutiva para uma gestação mais segura e saudável. Dessa forma, na consulta, são avaliados os antecedentes pessoais, familiares, hábitos de vida, condições de trabalho e exposições ambientais. O consumo do álcool durante o pré-natal culminará em efeito teratogênico; além disso, vários estudos relatam uma associação do uso de álcool com taxas mais altas de falha precoce na gravidez e diminuição da fecundidade, devendo então ser coibido (HOMAN et al., 2007; LASSI et al., 2014).

Uma das explicações biológicas para estas complicações gestacionais consiste nas flutuações hormonais, incluindo o aumento induzido pelo álcool da transformação da testosterona levando a um aumento nas concentrações de estrogênio, o que reduz o hormônio folículo-estimulante e suprime a foliculogênese e ovulação. Além disso, o álcool pode ter um efeito direto na maturação do óvulo, ovulação, desenvolvimento e implantação de blastocisto (GILL, 2000; EGGERT, et al., 2004).

O álcool atravessa prontamente a placenta, o que pode resultar em danos irreversíveis à placenta e aos órgãos do corpo em desenvolvimento embrionário

(POPOVA et al., 2017). Um estudo avaliou as funções executivas de crianças no período pré-natal exposto a cocaína, álcool ou maconha em relação ao ambiente doméstico. Foi descoberto que apenas as crianças expostas ao álcool tinham menor habilidades funcionais e as crianças expostas à cocaína no período pré-natal tiveram funções executivas normais quando foram corrigidos em ambiente apropriado (NOLAND et al., 2003).

O estresse pré-natal e a exposição ao álcool, enquanto dois dos teratógenos mais comuns, são geralmente estudados separadamente. O estresse, entretanto, é o principal fator que explica por que as mulheres bebem durante a gravidez, e muitas crianças que nascem de mães alcoólatras continuam a sofrer de estresse após o nascimento. Faz-se necessária a compreensão de como o álcool e a exposição ao estresse durante o desenvolvimento fetal juntos danificam o cérebro e produzem prejuízos cognitivos e comportamentais ao feto, permitindo o desenvolvimento de intervenções mais bem direcionadas para as gestantes afetadas por essas duas condições de risco (BOSCHEN et al., 2019; TOBIASZ et al., 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista todos os efeitos deletérios causados ao feto pelo consumo de álcool no período gestacional, é de suma importância a realização de estudos para atualização desta temática e, principalmente, de estratégias mais eficazes de prevenção quanto ao uso de bebidas alcoólicas por gestantes, com o intuito de diminuir a prevalência da SAF e outros danos fetais.

REFERÊNCIAS

- AFTAB, A. & SHAH, A. A. Behavioral Emergencies: Special Considerations in the Pregnant Patient. **Psychiatr Clin North Am**, v. 40, n. 3, p. 435-448, 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine in collaboration with, Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, Turrentine MA. Obstetric Care Consensus #10: Management of Stillbirth. **Am J Obstet Gynecol**, v. 222, n. 3, p. B2-B20, 2020.
- AMOS-KROOHS, R. M. et al. Does prenatal alcohol exposure cause a metabolic syndrome? (Non-)evidence from a mouse model of fetal alcohol spectrum disorder. **PLoS One**, v. 13, n. 6, 2018.

- BAYIH, W. A. *et al.* The effect of substance use during pregnancy on neonatal outcomes in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. **Heliyon**, v. 7, n. 4, 2021.
- BOSCHEN, K. E. *et al.* Epigenetic mechanisms in alcohol- and adversity-induced developmental origins of neurobehavioral functioning. **Neurotoxicol Teratol**, v. 66, p. 63-79, 2018.
- BUKIYA, A. N. Fetal Cerebral Artery Mitochondrion as Target of Prenatal Alcohol Exposure. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 9, p. 1586, 2019.
- ESPER, L. H. & FURTADO, E. F. Stressful life events and alcohol consumption in pregnant women: A cross-sectional survey. **Midwifery**, v. 71, p. 27-32, 2019.
- FORBES, S. Embryo quality: the missing link between pregnancy sickness and pregnancy outcome. **Evolution and Human Behaviour**, v. 38, n. 2, p. 265-279, 2017.
- FORRAY, A. Substance use during pregnancy. **F1000Research**, v. 5, 2016.
- GEORGIEFF, M. *et al.* Atypical fetal development: Fetal alcohol syndrome, nutritional deprivation, teratogens, and risk for neurodevelopmental disorders and psychopathology. **Development and Psychopathology**, v. 30, n. 3, p. 1063-1086, 2018.
- IOANNIDES, A. S. Preconception and prenatal genetic counselling. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 42, p. 2-10, 2017.
- KURUP, U. & MERCHANT, N. Neonatal abstinence syndrome: management and current concepts. **Paediatrics and Child Health**, v. 31, n. 1, p. 24-31, 2021.
- LAUFER, B. I. *et al.* Long-term alterations to DNA methylation as a biomarker of prenatal alcohol exposure: From mouse models to human children with fetal alcohol spectrum disorders. **Alcohol**, v. 60, p. 67-75, 2017.
- LUNDE-YOUNG, R. *et al.* Regional dysregulation of taurine and related amino acids in the fetal rat brain following gestational alcohol exposure. **Alcohol**, v. 66, p. 27-33, 2018.
- MRAVČÍK, V. *et al.* Socioeconomic characteristics of women with substance use disorder during pregnancy and neonatal outcomes in their newborns: A national registry study from the Czech Republic. **Drug Alcohol Depend**, v. 209, 2020.
- NGUYEN, V. T. *et al.* Magnetic Resonance Imaging and Micro-Computed Tomography reveal brain morphological abnormalities in a mouse model of early moderate prenatal ethanol exposure. **Neurotoxicol Teratol**, v. 77, 2020.
- NGUYEN, V. T. *et al.* Radiological studies of fetal alcohol spectrum disorders in humans and animal models: An updated comprehensive review. **Magn Reson Imaging**, v. 43, p. 10-26, 2017.

- NI, Q. *et al.* Role of TGF β Signaling in Maternal Ethanol-Induced Fetal Articular Cartilage Dysplasia and Adult Onset of Osteoarthritis in Male Rats. **Toxicol Sci**, v. 164, n. 1, p. 179-190, 2018.
- OOSTINGH, E. C. *et al.* The impact of maternal lifestyle factors on periconception outcomes: a systematic review of observational studies. **Reprod Biomed Online**, v. 38, n. 1, p. 77-94, 2019.
- ORNOY, A. *et al.* Is post exposure prevention of teratogenic damage possible: Studies on diabetes, valproic acid, alcohol and anti folates in pregnancy: Animal studies with reflection to human. **Reprod Toxicol**, v. 80, p. 92-104, 2018.
- POPOVA, S. *et al.* Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Glob Health**, v. 5, n. 3, p. e290-e299, 2017.
- SELEVERSTOV, O. *et al.* Maternal alcohol exposure during mid-pregnancy dilates fetal cerebral arteries via endocannabinoid receptors. **Alcohol**, v. 61, p. 51-61, 2017.
- STEELE, S. *et al.* Substance misuse in pregnancy. **Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine**, v. 30, n. 11, p. 347-355, 2020.
- TOBIASZ, A. M. *et al.* The Effect of Prenatal Alcohol Exposure on Fetal Growth and Cardiovascular Parameters in a Baboon Model of Pregnancy. **Reprod Sci**, v. 25, n. 7, p. 1116-1123, 2018.
- YANAI, J. *et al.* Reversal of neurobehavioral teratogenicity in animal models and human: Three decades of progress. **Brain Research Bulletin**, v. 150, p. 328-342, 2019.
- WANG, G. *et al.* Ethanol exposure leads to disorder of blood island formation in early chick embryo. **Reprod Toxicol**, v. 73, p. 96-104, 2017.
- WILSON, R. D. Choosing Pre-conception Planning for Women/Families: Counselling and Informed Consent (Part 2) - Pre-conception Reproductive Planning, Lifestyle, Immunization, and Psychosocial Issues. **J Obstet Gynaecol Can**, v. 41, n. 5, p. 666-678, 2019.
- ZHANG, P. *et al.* Alcohol exposure induces chick craniofacial bone defects by negatively affecting cranial neural crest development. **Toxicol Lett**, v. 281, p. 53-64, 2017.

CAPÍTULO XXII

TOXICOLOGIA ASSOCIADA AO NEURODESENVOLVIMENTO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO ALCOÓLICO FETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-22

Felipe Vasconcelos Bastos¹

Diego Oliveira Maia¹

Antonio Alexandre de Castro¹

Luiza Thaina Moreira de Holanda¹

Sarlene Gomes de Souza²

¹ Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Doutoranda em Educação. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

O Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF) é definido como um termo abrangente que engloba quatro descrições que compreendem um espectro: síndrome alcoólica fetal (SAF), síndrome alcoólica fetal parcial, transtorno do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool e defeitos congênitos relacionados ao álcool. Dito isso, o nosso objetivo foi descrever os principais déficits no neurodesenvolvimento, no que diz respeito ao transtorno do espectro alcoólico fetal, considerando, a partir da organização didática em domínios, o modo como o álcool afeta o sistema nervoso, até os diversos déficits morfofisiológicos do encéfalo e a expressão dessas anomalias no indivíduo. Além disso, descrevemos as progressões do TEAF. Para isso, desenvolvemos a seguinte pergunta norteadora: “Quais os principais déficits no neurodesenvolvimento relacionados ao transtorno do espectro alcoólico fetal?”. Por meio dos descritores extraídos no Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), fizemos nossas buscas nas bases de dados MEDLINE e LILACS. Foram escolhidos 20 artigos para compor nossa amostra final. Observamos, a partir da leitura desses trabalhos, que a exposição pré-natal ao álcool (EPA) gera danos à morfofisiologia encefálica, tendo em vista que os mecanismos de ação são múltiplos e estão diretamente associados aos danos cerebrais. Isso provoca déficits no neurodesenvolvimento relacionados à cognição, à linguagem, à motricidade, ao socioemocional e ao componente adaptativo do indivíduo que, por sua vez, podem progredir à medida que o sujeito envelhece.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal. Alcoolismo. Gestantes. Transtornos do neurodesenvolvimento.



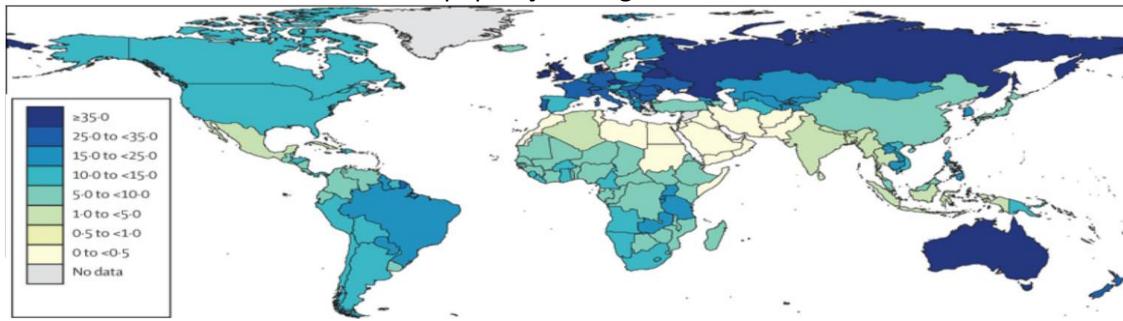
1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF) é definido como um termo abrangente que, segundo Fiona et al (2015) e Kable et al (2020), engloba quatro descrições que compreendem um espectro: SAF, síndrome alcoólica fetal parcial, transtorno do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool e defeitos congênitos relacionados ao álcool (DAVID et al., 2018; NICITA et al., 2014). A gravidez do TEAF tem sido associada à quantidade de álcool consumida durante a gestação, modificada por certas características maternas (DAVID et al., 2018; CHARNESS et al., 2016).

O TEAF engloba uma série de alterações inatas à criança, que ocorrem quando a mãe consome álcool durante a gestação. Essa condição pode causar danos em domínios cognitivos e comportamentais, incluindo QI inferior, atenção deficiente, mal funcionamento executivo, danos na aprendizagem e na memória, processamento mais lento, pior funcionamento adaptativo e redução das habilidades sociais. (FAN et al., 2017; NASH et al., 2017; VALENZUELA et al., 2012; CHENG et al., 2017; FIONA et al., 2015).

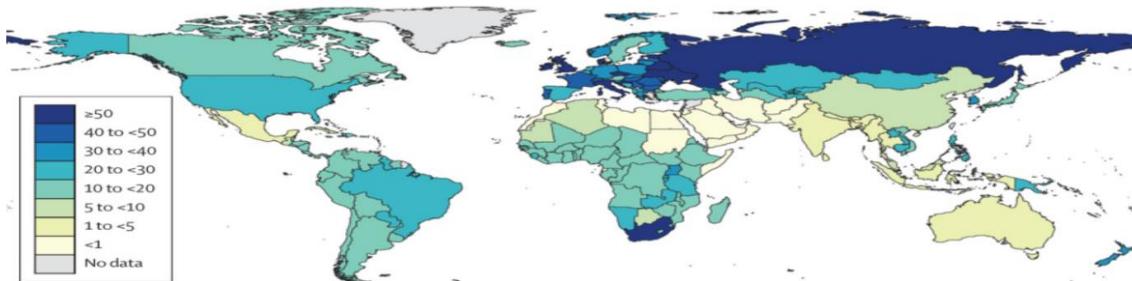
A seguir, inspirado por Popova e colaboradores (2017), apresentamos 2 figuras que mostram a prevalência global do uso do álcool durante a gravidez entre a população em geral em 2012 e a prevalência global da SAF em 2012, respectivamente.

Figura 1- Prevalência global (%) de uso de álcool (qualquer quantidade) durante a gravidez entre a população em geral em 2012



Fonte: Adaptado de Popova et al., 2017.

Figura 2 - Prevalência global (por 10.000 pessoas) de SAF entre a população em geral em 2012



Fonte: Adaptado de Popova et al., 2017.

A partir dessas figuras ora apresentadas, pode-se perceber que existem diferenças acentuadas que permeiam tanto o uso do álcool na gravidez, como a quantidade de afetados pela SAF por todo o globo, sabendo que, segundo Valenzuela e seus colaboradores (2012), se tornou um problema de saúde pública nos Estados Unidos, Europa Ocidental e, principalmente, na África do Sul. Isto, por sua vez, sugere a relevância da temática, uma vez que a complexidade dos dados e dos achados são bem recentes.

Tal problema pode ser mais nocivo, principalmente, quando o consumo de álcool ocorre no primeiro trimestre da gravidez, visto que é congruente com a expressão da SAF (KABLE et al., 2020; DAVID et al., 2018; NASH et al., 2017). Nessa perspectiva, algumas problemáticas comuns vinculadas a TEAF incluíram o momento da exposição e a quantidade de álcool consumida (KABLE et al., 2020; NUNEZ et al., 2011).

Acrescentado a isso, segundo Nash e seus colaboradores (2017), foi realizado um estudo em mulheres grávidas americanas, mostrando que, durante o primeiro trimestre, as porcentagens da EPA são relativamente maiores. Logo, a abstenção do consumo de álcool é fundamental para eliminar os riscos de TEAF (DAVID et al., 2018; FIONA et al., 2015).

Avaliando esses aspectos, nossa pesquisa foi motivada pela seguinte indagação: **Quais os principais déficits no neurodesenvolvimento relacionados ao transtorno do espectro alcoólico fetal?** Nessa lógica, serão abordados esses déficits que estejam relacionados ao TEAF na bibliografia internacional.

Com isso, o nosso objetivo foi descrever os principais déficits no neurodesenvolvimento, no que diz respeito ao TEAF, considerando, a partir da organização didática em domínios, o modo como o álcool afeta o sistema nervoso, até os diversos déficits morfofisiológicos do encéfalo e a expressão dessas anomalias no

indivíduo. Além disso, descreveremos as progressões do TEAF relatadas nos artigos mapeados.

Sendo assim, por meio das descrições de descobertas dos últimos 10 anos sobre os déficits no neurodesenvolvimento relacionados ao TEAF, esse artigo é uma opção para os interessados em se aprofundar e se atualizar a respeito dessa temática. Além disso, ele dá uma ideia do atual estágio dos conhecimentos a respeito desse tema, além de identificar incógnitas que ainda precisam ser elucidadas.

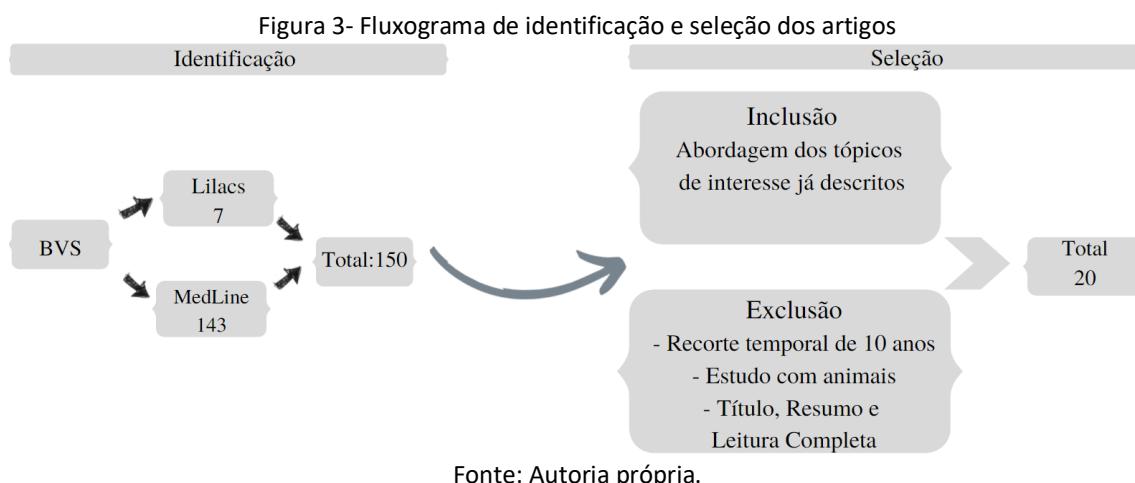
2. METODOLOGIA

Nosso estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com caráter descritivo, de abordagem quantitativa, que busca apresentar e discutir acerca da toxicologia associada ao neurodesenvolvimento do TEAF. Para isso, formulamos a seguinte pergunta norteadora: “Quais os principais déficits no neurodesenvolvimento relacionados ao transtorno do espectro alcoólico fetal?”. A pesquisa foi realizada em julho de 2021, por meio do portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), buscando nas bases de dados MEDLINE E LILACS. Foram utilizados descritores e linguagem natural de forma combinada com os operadores booleanos a partir dos termos e seus correlatos: (“transtorno do espectro alcoólico fetal” AND gestante AND alcoolismo). Nesta busca, achamos um total de 31 artigos, sendo 25 da MEDLINE e 6 da LILACS, os quais estão subdivididos em 3 idiomas: 25 em inglês, 4 em português e 2 em espanhol. Para ampliar nossa amostra, fizemos uma nova busca: utilizamos o descritor “transtornos do espectro alcoólico fetal” juntamente com filtros secundários que o portal BVS disponibiliza para direcionar nossa procura, que foram “encéfalo” e “transtornos do neurodesenvolvimento”. A partir disso, encontramos 118 artigos e um capítulo de livro, sendo 118 da MEDLINE e 1 da LILACS, nos seguintes idiomas: 116 em inglês, 2 em russo e 1 em português.

Estariam excluídos do presente estudo, artigos que não estivessem dentro do recorte temporal de 10 anos e estudos com animais. Ademais, consideramos a leitura do título, do resumo e, por fim, a leitura completa do artigo como filtros analíticos e que concretizaram a escolha dos trabalhos.

Para catalogar e analisar os artigos mapeados, consideramos os seguintes tópicos: (1) déficits no neurodesenvolvimento; (2) como o encéfalo é afetado; (3) quais

os efeitos na embriologia do sistema nervoso; (4) mecanismos de ação que explicam as alterações no neurodesenvolvimento (5) o resultado da progressão resultante da EPA.



Além de tudo, foram incluídos um livro de Neuroanatomia e dois artigos fora dos descritores para auxiliar no entendimento da descrição dos déficits.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Como forma de organização dos nossos achados, iremos usar os domínios da Escala de Baylay III. Essa escala é usada para identificar crianças com atraso no desenvolvimento e providenciar informações para o planejamento de intervenção. Para isso, ele analisa o neurodesenvolvimento das crianças em 5 domínios: (1) Cognitivo, determina como o indivíduo pensa, reage e aprende sobre o ambiente em que vive; (2) Linguagem, dividida em comunicação expressiva, a qual mostra como a pessoa se comunica usando vocabulários e gestos, e em comunicação receptiva, que determina como a pessoa comprehende a fala e os sons; (3) Motor, dividido em motor grosso, o qual define como ocorre a movimentação do corpo em relação à gravidade, e em motor fino, o qual determina como a pessoa manuseia objetos ou faz movimentos com mãos e dedos; (4) Socioemocional, abrange a conduta do indivíduo e os seus relacionamentos; por fim, (5) Componente Adaptativo, define como a pessoa se adapta à sua rotina (BAKHIREVA et al., 2018). Utilizaremos essa divisão, entretanto, para fins didáticos, para organizar nossos achados e para descrever os déficits neurais relacionados ao TEAF. Ademais, iremos unir o domínio Socioemocional e o Componente Adaptativo em um só subtópico, haja vista que eles abrangem conceitos semelhantes.



3.1. DOMÍNIO COGNITIVO

Ao voltarmos nossas análises para este domínio, encontramos déficit nas funções executivas, na memória de curta e longa duração e na memória operacional, redução do desempenho acadêmico e dificuldade que pessoas com TEAF têm na aprendizagem motora. Abordaremos a seguir estes déficits mais detalhadamente.

Quando nos referimos ao déficit nas funções executivas, o estudo de Fan e seus colaboradores (2017) nos trouxe importantes evidências. Eles utilizaram a ressonância magnética funcional (RMF) em estado de repouso em crianças, técnica que consiste em analisar a atividade de determinadas regiões cerebrais enquanto o indivíduo não executa nenhuma tarefa, a fim de detectar alterações no sistema nervoso de crianças com TEAF. Um achado relacionado a cognição foi o déficit nas funções executivas, ou seja, o indivíduo tem dificuldade de traçar estratégias comportamentais adequadas para o seu atual contexto e, além disso, perde a habilidade de medir as consequências dos seus atos e de inibir estímulos nervosos que podem ser inadequados para determinada situação. Outrossim, foram detectados déficits de atenção em crianças com TEAF. Segundo os pesquisadores, menores conectividades funcionais do lado direito do giro pós-central, do giro frontal médio direito e de algumas regiões do giro pré-central estão relacionadas com déficits nas funções executivas e na atenção. Outro fator que os autores indicaram ser causador dos problemas de atenção foi uma falha na desativação da porção anterior da rede de modo padrão (RMP). Essa rede interliga uma vasta região do telencéfalo e é muito ativada quando estamos desfocados do mundo exterior, em outras palavras, quando o indivíduo está “sonhando acordado”, e quando vamos realizar alguma atividade, essa rede precisa ser desativada. Logo, uma falha na desativação desse mecanismo gera quadros de déficit de atenção em pessoas com TEAF (FAN et al., 2017).

Déficit nas funções executivas também foi relatado em Kable (2018). O dado estudo observou a atividade encefálica de crianças com TEAF por meio de uma ressonância magnética (RM). Os autores viram que a conectividade entre o córtex pré-frontal e outras regiões do cérebro são afetadas com EPA. O córtex pré-frontal é o principal responsável pelas funções executivas e, para realizar essas atividades com excelência, ele precisa captar aferências de outras regiões cerebrais, que são feitas por



meio de conexões com essas áreas. Logo, a perda dessas conectividades gera graves déficits às funções executivas.

Já em Meintjes et al (2014), os problemas relacionados às funções executivas foram associados à redução do tecido cerebral da área pré-frontal dorsolateral, que é a principal região do córtex pré-frontal envolvida nessas atividades.

Com relação à memória, segundo Gross et al (2018), jovens com TEAF têm menos capacidade de recordar palavras a curto e longo prazo em relação a jovens que não possuem esse transtorno. Essa condição foi relacionada pelos autores, por meio de uma RM, a uma menor área de superfície na região direita do lobo frontal (a maior parte da literatura afirma que essa função é no lado esquerdo do lobo frontal) e a um menor volume e área de superfície em algumas regiões do lobo temporal dos dois hemisférios cerebrais. Ademais, os pesquisadores relataram que, durante os testes, os jovens com TEAF apresentaram déficits no reconhecimento de vocabulários e na discriminação de palavras novas e palavras mostradas anteriormente, além de uma maior dificuldade no aprendizado verbal. A RM indicou que a causa desses problemas é um menor volume dos hipocampos esquerdo e direito (geralmente, a literatura diz que isso está ligado unicamente ao hipocampo esquerdo).

Acresça-se também que indivíduos com TEAF possuem déficits na memória operacional. A memória operacional ou memória de trabalho é um componente cognitivo que nos permite armazenar informações de curto prazo para a realização de uma dada tarefa e, após a sua conclusão, essas informações geralmente são esquecidas. Além disso, constatou-se uma redução na velocidade de processamento cerebral em indivíduos com TEAF (NUNEZ et al., 2011).

Sobre o desempenho acadêmico, pesquisadores realizaram 4 testes acadêmicos com crianças e adolescentes com TEAF e com um grupo controle, da mesma faixa etária, que não possuía nenhum transtorno cerebral, a fim de detectar déficits nessa habilidade nos indivíduos estudados. Foi observado que as pessoas com TEAF tinham déficits no raciocínio matemático, seja em questões de resolução complexa, seja em cálculos básicos. Por meio de uma RM, buscou-se associar as regiões que estariam envolvidas nesse problema, que seriam: partes do giro pós-central, do lobo parietal superior e do lobo parietal inferior (localizadas no hemisfério esquerdo, nas áreas 7 e 40 de Broadman) e partes do giro occipitotemporal medial (localizadas no hemisfério direito,

nas áreas 19 e 39 de Broadman). Ademais, foi comprovado que o grupo estudado também tinha mais dificuldade na escrita (ortografia) do que o grupo controle. Os pesquisadores associaram essa condição à má-formação de partes do giro temporal médio, do giro temporal inferior e do giro fusiforme (localizadas no hemisfério esquerdo, na área 20 de Broadman) e partes do giro temporal médio, giro fusiforme e do giro temporal inferior (localizadas no hemisfério direito, nas áreas 20 e 21 de Broadman). Foi observado também que crianças que foram expostas ao álcool no período fetal têm mais dificuldade em realizar tarefas com demandas cognitivas mais elevadas. É importante citar que as relações encontradas pelos pesquisadores entre o lobo parietal inferior e a matemática, e entre os giros temporal médio e fusiforme e a escrita ainda não haviam sido relatadas pela literatura (GLASS et al., 2017).

Outro achado muito importante foi a maior dificuldade que pessoas com TEAF têm na aprendizagem motora em relação à uma população sem TEAF. Por meio de uma RM, descobriu-se que a EPA gera danos ao núcleo olivar, localizado no bulbo, impedindo que informações externas relacionadas com a aprendizagem motora cheguem ao cerebelo, especialmente aos núcleos profundos dessa estrutura, que são os maiores responsáveis pela aprendizagem motora. Para reduzir essa perda, o corpo desenvolve mecanismos compensatórios. Nesse caso, o lobo frontal do telencéfalo passa a ser mais recrutado durante o aprendizado motor, porém, não realiza essa tarefa com a mesma eficiência que o cerebelo faria, resultando em um déficit dessa habilidade (CHENG et al., 2017).

Por fim, vale-se ressaltar que essa discrepância cognitiva entre pessoas com TEAF e indivíduos sem esse transtorno é mais aparente na adolescência e na fase adulta (GROSS et al., 2018; GAUTAM et al., 2014).

3.2. DOMÍNIO LINGUAGEM

No estudo de Fan e seus colaboradores (2017), foi observado que indivíduos com TEAF possuem uma difusividade média aumentada do fascículo arqueado direito, ou seja, há uma má formação das fibras nervosas que compõem essa estrutura. O fascículo arqueado é muito importante para o funcionamento da linguagem, visto que ele interliga duas importantes regiões responsáveis por essa habilidade, que são as áreas de Broca e de Wernicke. Logo, a má formação desse fascículo impede o trânsito de

informações importantes entre essas áreas, gerando déficits na comunicação, como a presença de hesitações e autocorreções durante a fala.

Além disso, pesquisadores identificaram que as más-formações no córtex pré-frontal e nas conexões que essa região possui com outras áreas do encéfalo, causadas pela EPA, também geram consequências para a comunicação, provocando, também, deficiências na fluência verbal do indivíduo (KABLE et al., 2020).

3.3. DOMÍNIO SOCIOEMOCIONAL

No contexto do neurodesenvolvimento, a EPA é considerada a causa mais comum de retardo mental, sendo observadas majoritariamente em crianças com TEAF. Nesse sentido, o diagnóstico de TEAF possui vertentes sociais e emocionais que assumem destaque e que persistem no ser humano, devido aos efeitos teratogênicos ocasionados pelo álcool, principalmente quando os diversos âmbitos da vida social seguem uma tendência de abordagens cada vez mais práticas e integrativas. Desse modo, alterações das ações socioemocionais relacionadas ao TEAF, quando descobertas rapidamente, podem ser trabalhadas para que o indivíduo venha a minimizar os prejuízos associados ao segmento neurológico. Assim, os altos índices de psicopatologia relacionada ao neurodesenvolvimento persistem na idade adulta e incluem: comportamentos de externalização (impulsividade, agressão, hiperatividade) e internalização (ansiedade, retraimento, depressão e sentimento de inferioridade), distúrbios do sono que pode afetar o rendimento nas atividades do cotidiano, hábitos e estereotipias anormais, e problemas de gerenciamento de comportamento, bem como transtornos do humor, transtornos psicóticos, transtornos de personalidade e transtornos alimentares.

Desta forma, as diversas ocorrências psicopatológicas se relacionam de forma direta e indireta ao domínio socioemocional, uma vez que compõem e moldam as atitudes e as reações dos afetados com TEAF. Logo, as habilidades de uma pessoa inserida em um contexto social dependem das vivências, as quais se expressam no modo como a interação ocorre (GEORGIEFF et al., 2018).

O TEAF provoca alterações de numerosas associações neurais que podem ser visualizadas de forma não invasiva em humanos. As maiores ocorrências observadas após a EPA no desequilíbrio cerebral foi a má-formação das fibras nervosas da linha

média do corpo caloso (agenesia do corpo caloso). Ademais, a progressão que envolve o TEAF tem como os principais efeitos no domínio socioemocional o déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), o qual foi considerado o transtorno mais comum entre crianças com TEAF, sendo, possivelmente, associado ao desbalanço entre fibras gabaérgicas e glutamatérgicas, seguido por transtorno desafiador de oposição e o transtorno de conduta. Tais dados, como o processamento emocional, contribuem para o melhor entendimento sobre os aspectos com maiores recorrência nos indivíduos afetados pelo uso de álcool durante a gravidez. Logo, o efeito psicossocial entre as pessoas com TEAF evidencia-se na habilidade de comunicação e a dependência de considerar a influência inerente do meio ambiente. Ademais os déficits comportamentais durante o período inicial e, posterior a infância, geram possibilidades subsequentes e secundárias que irão afetar a vida adulta, bem como na vida acadêmica e social de pessoas expostas ao álcool durante o período pré-natal (GEORGIEFF et al., 2018).

Diante disso, é importante que o diagnóstico de TEAF seja o mais precoce e objetivo possível, uma vez que as medidas de intervenção, tendo como finalidade a alteração da trajetória de desenvolvimento dos indivíduos afetados, tendem a melhorar sua qualidade de vida, prevenindo efeitos prejudiciais posteriores, onde desfechos comuns entre indivíduos com TEAF são: fracasso e abandono escolar, vícios e problemas mentais (TREIT et al., 2013).

3.4. DOMÍNIO MOTOR

O domínio motor é marcado por crises focais em pacientes com TEAF, onde as alterações na expressão e diferenciação foram observadas em 176 genes que estão envolvidos com distúrbio neurodegenerativo que envolve lesão do neurônio motor, que pode explicar atrasos motores finos em crianças com TEAF relacionados a esse domínio. As habilidades motoras condicionam o indivíduo a progressões manuais e individuais, assim em crianças com diagnóstico de TEAF podem possuir o domínio prejudicado. Contudo, as buscas correspondentes a nossa base de dados, bem como os descritores usados nos trabalhos e artigos achados não foram suficientes para elucidar e elaborar uma afirmação acerca dos efeitos do TEAF sobre o domínio motor e sua respectiva área neuromotora de atuação (BAKHIREVA et al., 2018).

3.5. PROGRESSÃO

Conforme evidenciado por Nash e Leah (2017), segue-se abaixo uma tabela resumo da progressão, até a fase da adolescência, do TEAF com os principais déficits neurais. A notável sobreposição e progressão de características identificadas como fatores oriundos do domínios neurológicos sugerem que, quando não ocorre um diagnóstico eficiente e precoce, a tendência é que os sintomas e comportamentos secundários advenham no indivíduo com TEAF.

Tabela 1- Progressão neurocomportamental típica de TEAF por fase de desenvolvimento.

Déficit	Bebês e crianças	Pré escola	Idade escolar	Adolescente
Neurocognitivo	<ul style="list-style-type: none"> •Atrasos cognitivos ou globais; •Tônus muscular aumentado ou diminuído • Déficits de equilíbrio / coordenação 	<ul style="list-style-type: none"> • Atrasos cognitivos ou global • Problemas de aprendizagem de informações sequenciais • Má retenção e recordação 	<ul style="list-style-type: none"> • QI mais baixo • Discrepância de linguagem expressiva / receptiva • Dificuldades de aprendizagem (matemática) • Memória de trabalho deficiente 	<ul style="list-style-type: none"> • Fraca flexibilidade cognitiva • Problemas para aplicar novos saberes ou novas estratégias • Fraca resolução de problemas • Aumento das dificuldades de leitura e matemática
Autorregulação	<ul style="list-style-type: none"> • Pouca habituação e auto calmante • Problemas com reatividade ao estresse • Problemas de sono 	<ul style="list-style-type: none"> • Ativo, impulsivo • desatento • Desregulação emocional • Facilmente frustrado • Problemas de processamento sensorial • Problemas de espera • Exigindo atenção. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperativo • Problemas de mudança/sustentação da atenção • Facilmente oprimido e frustrado • Problemas com organização e planejamento • Desconhecimento das consequências do comportamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Igual à idade escolar • Aumentam os comportamentos de risco

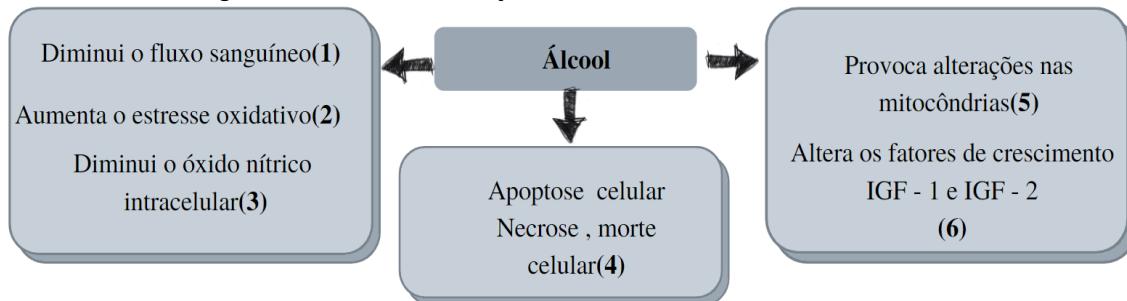
Déficit	Bebês e crianças	Pré escola	Idade escolar	Adolescente
Adaptativo	<ul style="list-style-type: none"> • Atrasos finos e / ou grosseiros do motor • Dificuldades de alimentação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Atrasos motores finos e / ou grosseiros • Problemas de equilíbrio / coordenação • Fracos limites sociais, excessivamente amigáveis • Atrasos no vestir, tomar banho • Propenso a acidentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Dificuldades de amizade • Comportamento social e sexual inadequado • Escrita indevida • Tendência a perder coisas • Déficits visuais / motores • Fraca noção de tempo e dinheiro • Crédulo / ingênuo • Exigindo atenção 	<ul style="list-style-type: none"> • Igual à idade escolar; • Problemas de gerenciamento de tempo e dinheiro • Problemas de aprendizagem de habilidades motoras coordenadas • Problemas com uma vida independente

Fonte: Adaptada de Nash e Leah, 2017.

3.6. MECANISMOS DE AÇÃO

Com o objetivo de compreender melhor os déficits descritos nesta revisão bibliográfica, preparamos, com auxílio do estudo de Aparecida (2017), a figura 4, que mostra os mecanismos de ação do álcool no sistema nervoso central.

Figura 4 - Mecanismos de ação do álcool no sistema nervoso central.



Fonte: Adaptado de Aparecida, 2017.

Na figura 4, vê-se a dimensão dos diversos mecanismos em que o álcool atua, o qual influencia na dinâmica de expressão dos déficits associados aos seus respectivos domínios e na sua progressão ao longo da vida.

Antes de tudo, é preciso considerar que alguns dos nossos achados estavam de acordo com alguns pontos da proposta da figura 4, o que permitiu uma análise mais toxicológica do assunto e, finalmente, uma descrição mais específica dos déficits do TEAF.

Nesse sentido, uma via de sinalização tem seus mecanismos de proliferação celular e apoptose (4) afetados, implicando em mudanças no volume cerebral (ZHU et al., 2017; KABLE et al., 2020; TREIT et al., 2013).

Inclusive, foram utilizados kits de detecção de apoptose (4) para compreender a relação entre a morte neuronal e a EPA, tendo em vista os déficits no neurodesenvolvimento e sua relação com o TEAF (ZHU et al., 2017).

Por outro lado, alterações na oxigenação sanguínea (1) e a falta de coesão entre a hemoglobina e o oxigênio estão associados aos déficits nos sinais de funcionamento das redes cerebrais. (FAN et al., 2017; CHENG et al., 2017; KABLE et al., 2020).

Outrossim, o estresse oxidativo (2) do cérebro em desenvolvimento está vinculado a EPA (TREIT et al., 2013).

3.7. DÉFICITS MORFOLÓGICOS ASSOCIADOS AOS DOMÍNIOS

Foram detectadas alterações morfológicas da substância branca e cinzenta vinculadas à EPA, no que se refere ao TEAF (LEBEL et al, 2012; NUNEZ et al, 2011; FAN et al, 2017; CHENG et al, 2017; KABLE et al, 2020; GROSS et al, 2018; TREIT et al, 2013; GAUTAM et al, 2015).

A seguir, apresentamos a tabela 2, que descreve as estruturas afetadas e seus respectivos domínios associados. Com isso, a intencionalidade dessa tabela é reunir, de maneira mais didática, as estruturas cerebrais que sofrem déficits morfológicos devido à EPA.

Tabela 2 - Déficits estruturais em componentes da substância branca e cinzenta associados aos seus domínios

Substância Branca		Substância Cinzenta	
Estrutura	Domínio	Estrutura	Domínio
Lobo frontal e parietal (NUNEZ et al, 2011; FAN et al, 2017; GLASS et al, 2017; KABLE et al, 2020; GROSS et al, 2018; MEINTJES et al, 2014; GAUTAM et al, 2014) Pré-frontal (FAN et al, 2017, MEINTJES et al, 2014) Temporal (KABLE et al,	Cognitivo	Lobo parietal (NUNEZ et al, 2011) hipocampo (KABLE et al, 2020; GROSS et al, 2018; TREIT et al, 2013) parahipocampal (KABLE et al, 2020) pars operculares bilaterais, o córtex cingulado anterior rostral esquerdo, o córtex cingulado anterior caudal	Cognitivo

2020; GROSS et al, 2018; GAUTAM et al, 2015)		rostral bilateral e a pars triangulares esquerda (GROSS et al, 2018)	
Lobo frontal (NUNEZ et al,2011; MEINTJES et al,2014) occipital (GLASS et al, 2017; MEINTJES et al, 2014)	Linguagem	hipocampo (KABLE et al, 2020; GROSS et al, 2018; TREIT et al, 2013)	Linguagem
Trato corticoespinhal (FAN et al, 2017) vermis cerebelar (CHENG et al, 2017) Lobo flocculonodular (CHENG et al, 2017)	Motora	Tálamo e núcleos da base (NUNEZ et al, 2011, MEINTJES et al, 2014, TREIT et al,2013)	Motora
ínsula (MEINTJES et al, 2014)	Socioemocional e componente adaptativo	Hipotálamo (NUNEZ et al,2011) Amígdala (TREIT et al,2013)	Socioemocional e componente adaptativo

Fonte: Autoria Própria.

Seguindo nessa linha de raciocínio, é fulcral evidenciar que esses dados só foram possíveis devido ao uso de RM, uma vez que permitiu descrever a dinâmica de desenvolvimento dos componentes cerebrais relacionados aos déficits provocados pelo TEAF.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa, por meio das análises dos 20 artigos já mencionados, foi valorosa para elucidar o nosso objetivo de descrever os principais déficits no neurodesenvolvimento, no que diz respeito ao TEAF. Nesse aspecto, estudamos desde o modo como o álcool afeta o sistema nervoso, até os diversos déficits morfofisiológicos do encéfalo e a expressão dessas anomalias no indivíduo. Além disso, descrevemos as progressões do TEAF.

Tal experiência oportunizou um estudo mais detalhado acerca dessa temática, principalmente, no que se refere aos domínios cognitivo e socioemocional, visto que os nossos achados se concentraram nessas áreas.

Apesar disso, foram encontradas, nas nossas buscas, poucas informações relacionadas ao domínio motor, por isso ele não foi abordado de forma mais aprofundada. Ademais, observamos divergências associadas às áreas cerebrais

responsáveis pelo déficit das funções executivas. Torna-se evidente, portanto, a realização de mais estudos nesses domínios, a fim de obter resultados conclusivos relacionados às áreas encefálicas que correspondem aos danos das funções executivas e motoras.

REFERÊNCIAS

- APARECIDA, C. M. S. et al. Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido. **Sociedade de Pediatria de São Paulo**, p. 57, 2017.
- BAKHIROVA L. N. et al. Role of caregiver-reported outcomes in identification of children with prenatal alcohol exposure during the first year of life. **Pediatric RESEARCH**, v.84 p.362-370, 2018.
- CHARNESS, M. E. et al. Drinking During Pregnancy and the Developing Brain: Is Any Amount Safe?. **Trends in Cognitive Sciences**, 2016.
- CHENG, D. T. et al. Functional MRI of Human Eyeblink Classical Conditioning in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **Cerebral Cortex**, p. 3752-3767, 2017.
- CRAEFORD-WILLIAMS, F. et al. "My midwife said that having a glass of red wine was actually better for the baby": a focus group study of women and their partner's knowledge and experiences relating to alcohol consumption in pregnancy. **BMC Pregnancy and Childbirth**, 2015.
- DAVID, L. D. et al. A Formative Evaluation of Two FASD Prevention Communication Strategies. **Alcohol and Alcoholism**, V. 53 p .461- 469, 2018.
- FAN, J. et al. Localized Reductions in Resting-StateFunctional Connectivity in Children WithPrenatal Alcohol Exposure. **Human Brain Mapping**, p. 5218-5233, 2017.
- GAUTAM, P. et al. Effects of prenatal alcohol exposure on the development of white matter volume and change in executive function. **Neuroimage: Clinical**, 2014.
- GAUTAM, P. et al. Volume changes and brain-behavior relationships in white matter and subcortical gray matter in children with prenatal alcohol exposure. **Human Brain Mapping**, 2015.
- GLASS, L. et al. Academic Difficulties in Children with Prenatal Alcohol Exposure: Presence, Profile, and Neural Correlates. **Alcoholism: clinical and experimental research**, p. 1-11,2017.
- GROSS, L. A. et al. Neural correlates of verbal memory in youth with heavy prenatal alcohol exposure. **Brain Imaging and Behavior**, 2018.
- KABLE, J. A.; COLES, C. D.; MATTSON, S. N. Neurodevelopmental Outcomes Associated with Prefrontal Cortical Deoxygenation in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. **Developmental Neuropsychology**, v. 45, p. 1-16, 2020.

- LEBEL, C. et al. A longitudinal study of the long-term consequences of drinking during pregnancy: heavy in utero alcohol exposure disrupts the normal processes of brain development. **J. Neurosci**, p. 15243–15251, 2012.
- MACHADO, A.; HAERTEL, L. M.; prefácio Gilberto Belisário Campos. 3. ed. São Paulo: **Editora Atheneu**, p. 12-215, 2014.
- MEINTJES, E. M. et al. A tensor-based morphometry analysis of regional differences in brain volume in relation to prenatal alcohol exposure. **Neuroimage: Clinical**, 2014.
- MICHAEL, K. G. et al. Atypical fetal development: Fetal alcohol syndrome, nutritional deprivation, teratogens, and risk for neurodevelopmental disorders and psychopathology. **Development and Psychopathology**, p. 1063–1086, 2018.
- NASH, A.; LEAH, D. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: What Pediatric Providers Need to Know. **Journal of Pediatric Health Care**, v.31 p. 594-606, 2017.
- NICITA, F. et al. Seizures in fetal alcohol spectrum disorders: evaluation of clinical, electroencephalographic, and neuroradiologic features in a pediatric case series. **Epilepsia**, 2014.
- NUNEZ, C. C.; Roussotte, F.; Sowell, E. R. Focus on: structural and functional brain abnormalities in fetal alcohol spectrum disorders. **Alcohol Research & Health**, v. 34, p. 121- 131, 2011.
- POPOVA, S. et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Global Health**, 2017.
- TREIT, S. et al. Longitudinal MRI reveals altered trajectory of brain development during childhood and adolescence in fetal alcohol spectrum disorders. **J. Neurosci**, 2013.
- VALENZUELA, C. F. et al. Does moderate drinking harm the fetal brain? Insights from animal models. **Trends in Neurosciences**, 2012.
- ZHU, Y. et al. Probing impaired neurogenesis in human brain organoids exposed to alcohol. **Integrative Biology**, p. 1-18, 2017.

CAPÍTULO XXIII

ABUSO DE CRACK E COCAÍNA NA GESTAÇÃO: COMPLICAÇÕES PARA O BINÔMIO MÃE-FETO

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-23

Carolina Ferreira Gomes Bringel ¹

Clívia Lima Araújo ¹

Diana Lacerda Pereira ¹

Leticia Zingara Teles Roza ¹

Mateus Batista de Oliveira ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Centro Universitário Christus

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

No Brasil, grande parte das usuárias de crack e cocaína encontram-se em idade fértil. Diante deste contexto o presente estudo traz a discussão das consequências do abuso destas substâncias para mãe e feto durante a gestação e o período pós-natal. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados LILACS e MEDLINE com a seleção de artigos científicos que respondessem pergunta: “quais as complicações na gestante e no feto decorrentes do uso de crack e cocaína durante a gestação?”. Percebeu-se que o abuso de cocaína e/ou crack no período da gravidez pode gerar diversas afecções na gestante e no feto, além de, direta ou indiretamente, dificultar a formação do vínculo entre esses. Ademais o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, que se mostra presente na maioria dos filhos de usuárias de cocaína/crack, associa-se com desenvolvimento de transtornos psiquiátricos a longo prazo. Diante do exposto, discute-se a falha existente no apoio familiar e social frente aos cuidados necessários do binômio mãe-feto acerca da condição de drogadição. Além disso, a escassez de trabalhos específicos referentes aos efeitos do uso exclusivo de crack/cocaína somado a subnotificação dos casos e a coerção social dificultam a criação de um protocolo específico para abordagem, controle e tratamento dessas gestantes.

Palavras-chave: Gestação. Cocaína. Crack. Complicações.



1. INTRODUÇÃO

A gestação é uma fase da vida da mulher onde há transformações biológicas e comportamentais, que interferem diretamente na sua dinâmica psíquica individual e suas relações sociais. Sabe-se também que a realização do pré-natal é de extrema importância para o desenvolvimento do feto, assim como melhor sobrevida do binômio mãe-feto (BALESTRA *et al.* 2020).

Apesar da dificuldade em rastrear gestantes com história de uso abusivo de drogas ilícitas, em parte pela ausência de um pré-natal de qualidade ou de informações coerentes, segundo Balestra *et al.* (2020) a prevalência desta condição é bastante relevante para saúde pública assim como suas consequências. Modernel *et al.* (2017) ressaltam que, no Brasil, as mulheres usuárias de cocaína encontram-se majoritariamente em idade fértil (média de 24 anos), com companheiro fixo e renda mensal igual ou superior a três salários-mínimos.

A cocaína ultrapassa a barreira placentária sem sofrer metabolização e ativa os sistemas adrenérgicos da mãe e do feto, bloqueando a prolactina, diminuindo a capacidade de amamentar, além de possuir efeitos vasoconstritores (BALESTRA *et al.* 2020). Assim, o uso desta droga durante a gestação pode gerar vasoconstrição generalizada, taquicardia, hipertensão, cefaleia, arritmias, enfartes, descolamento de placenta, trabalho de parto prematuro, abortamento, redução do fluxo placentário, com consequentes repercussões no crescimento e oxigenação fetais, que possibilitam hemorragias intracranianas na mãe e no feto (PEREIRA *et al.*, 2018),

Diante deste contexto, esta pesquisa bibliográfica, apresentada em forma de revisão de literatura, teve como foco discorrer acerca das complicações materno-fetais decorrentes do uso de crack e cocaína na gestação tendo em vista a repercussão dessa problemática em todas as esferas sociais.

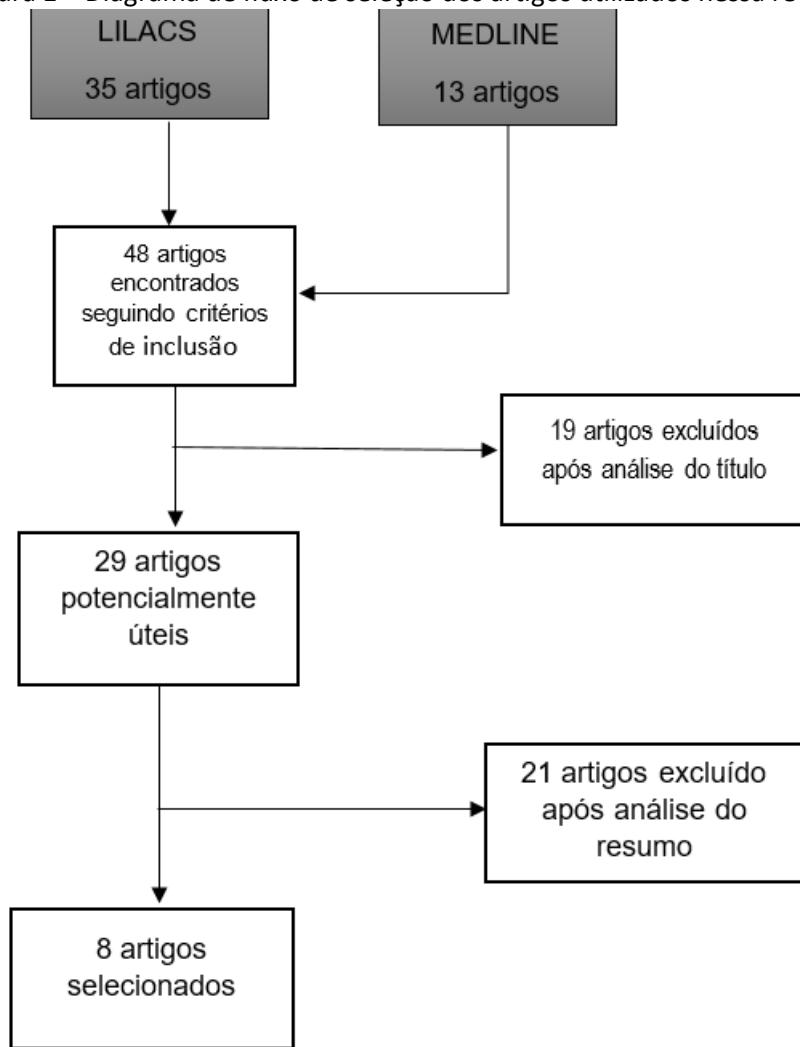
2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica cujos resultados são apresentados na forma de revisão de literatura. Para tal, foram conduzidas buscas de artigos científicos nas bases de dados LILACS, MEDLINE que respondessem à seguinte pergunta: “quais as complicações na gestante e no feto decorrentes do uso de crack e cocaína durante a

gestação?”. Foram utilizados os descritores “gestação” e “cocaína/crack”, e seus correspondentes em inglês. Obtidos entre os Descritores em Ciência e Saúde (DeCS). Artigos originais disponibilizados na íntegra, publicados entre os anos 2011 e 2021 na língua portuguesa e inglesa com abordagem referente a temática foram incluídos; artigos de revisão e aqueles que não fizeram referência a temática do estudo foram desconsiderados. Deste modo, foram utilizados 08 artigos para a composição desta revisão.

O fluxo de seleção de artigos desta pesquisa bibliográfica encontra-se demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Diagrama de fluxo de seleção dos artigos utilizados nessa revisão



Fonte: Autoria própria.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Segundo Pereira *et al.* (2018), a cocaína é capaz de potencializar efeitos adrenérgicos, o qual é um dos fatores que pode influenciar patologicamente a gestante e o feto de diversas formas. Dentre os efeitos maternos do crack/cocaína, podem ser citados: pré-eclâmpsia, descolamento da placenta, edema pulmonar, trombocitopenia, convulsões, choque e insuficiência respiratória, ruptura anteparto das membranas ovulares, ruptura uterina e abortamento. As repercussões sobre o feto consistem em sofrimento fetal, hipoxemia fetal, derrame, morte súbita, prematuridade, baixo peso ao nascer, enterocolite necrotizante, restrição de crescimento intrauterino e microcefalia. Manifestações como hipertensão, taquicardia, hipertermia podem ocorrer tanto na mãe como no feto. (AGHAMOHAMMADI *et al.*, 2016).

Também a abstinência do crack/cocaína pode trazer repercuções ao binômio mãe-filho que podem se manifestar com fraqueza, cansaço e depressão (RIBEIRO *et al.*, 2017). Modernel *et al.* (2017) relataram que os bebês de usuárias de crack podem ter abstinência já nas primeiras horas de vida, apresentando irritabilidade, sudorese, hipertonia e dificuldade nos ciclos de sono e vigília.

Efeitos indiretos também decorrentes do uso crack/cocaína como a dificuldade na criação de vínculo entre mãe e bebê, em parte devido a impossibilidade de amamentar, em decorrência da passagem de substâncias componentes do crack para o bebê pelo leite materno (RIBEIRO *et al.*, 2018). A síndrome de abstinência, decorrente do abandono de uso da droga, é um processo demasiadamente estressante para a usuária, podendo interferir negativamente na formação plena de vínculo entre a mãe e o bebê, pois ocasiona cansaço, depressão e fraqueza. Assim, atividades consideradas outrora importantes para a usuária, como lazer, trabalho e higiene pessoal passam a ser negligenciadas.

Apesar da ocorrência da síndrome de abstinência, a formação de vínculo mãe-bebê é mais facilitada quando ocorre suspensão do uso da droga do que quando não há abandono destas substâncias. Assim, o uso da droga torna-se pior do que a abstinência, pois a mulher pode ter alteradas as suas habilidades cognitivas e emocionais, a função executiva e a atenção, que são importantes e necessárias habilidades para o cuidado do recém-nascido (MODERNEL *et al.*, 2017). A abstinência, apesar de necessária, pode

atrapalhar atividades que necessitem de manuseio delicado, como trocar fralda, dar banho ou trocar curativos, dificultadas em decorrência dos tremores nas mãos (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Acerca do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) dos bebês expostos intraútero ao crack/cocaína, há uma relação direta à maior probabilidade de defeitos nesse sistema, visto que aumenta o risco da síndrome da morte súbita, alterações no padrão de sucção, comprometimento cognitivo, distúrbios do sono, espasmos musculares, tremores, convulsões, além da menor propensão a interação social e por consequência desenvolver depressão e outros transtornos psiquiátricos (MARDINI *et al.*, 2016). Para tal conclusão, a maioria dos artigos estudados usaram como parâmetro de avaliação o Apgar nos minutos 1 e 5 pós-nascimento e a Escala de Denver. Houve muita divergência acerca dos achados obtidos por cada estudo analisado nesta pesquisa sobre os baixos valores de Apgar de bebês de mães usuárias de crack/cocaína, e apenas um dos artigos conseguiu estabelecer essa relação (LUCCA *et al.*, 2013; PEREIRA *et al.*, 2018). Na escala de Denver, contudo, todos os autores obtiveram dados concordantes, demonstrando que essas drogas alteram o DNPM.

Tanto Gasparin *et al.* (2012), quanto Modernel *et al.* (2017) consideraram também a importância da avaliação dos reflexos primitivos, como o Reflexo de Moro e o Reflexo de Sucção, além do próprio exame físico do recém-nascido (RN). Ao exame físico, os bebês apresentaram dois padrões extremos: alguns hiperativos, irritados, com tremores e Reflexo de Moro exacerbado, provavelmente devido a síndrome de abstinência; outros, porém, com hipotonia, letárgicos e com Reflexo de sucção débil (REIS *et al.*, 2015).

Gasparin *et al.* (2012) propôs como recurso para identificar alterações precoces intraútero as imagens de ultrassom transfontanelar dos RN. Esse recurso, contudo, não demonstrou forte valor clínico, ao passo que as alterações identificadas foram similares às de RN com doenças infecciosas congênitas, como HIV e sífilis. Tendo em vista que gestantes usuárias de drogas fazem parte do grupo de risco para infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), a concomitância dessas comorbidades podem representar um viés.

Outro parâmetro sugerido consiste no nível sérico de marcadores inflamatórios, as citocinas IL-6 e IL-10, nas mães e do cordão umbilical dos RN. As dosagens destas citocinas nos cordões umbilicais de bebês expostos intraútero ao crack e à cocaína foram

mais elevados que os de bebês não expostos. Trata-se de um estudo pioneiro, mas que pode contribuir cientificamente no desenvolvimento de uma forma precoce de diagnóstico, principalmente nos casos subnotificados em que a gestante omite o vício (MARDINI *et al.*, 2016).

No que se refere ao apoio para o binômio mãe-bebê nesse contexto, as principais dificuldades encontradas são as baixas condições financeiras, a falta de informações sobre os cuidados especiais às desordens apresentadas pelo bebê, complicações relacionadas à síndrome de abstinência, impossibilidade de amamentar, além da falta de apoio familiar (RIBEIRO *et al.*, 2018). O medo de voltar a prostituição, do abandono familiar, da negligência/imprudência com o bebê pela puérpera, além do número de consultas pré-natais inferior ao recomendado, demonstra que esta carece de apoio da sociedade, dos parentes e do sistema de saúde respectivamente (LUCCA *et al.*, 2013).

O diagnóstico de deformidades e alterações no bebê devido ao uso de cocaína/crack têm sido difícil, devido ao fato de que a maioria das gestantes faz uso de polidrogas ou mesmo apresenta alguma comorbidade, como infecções sexualmente transmissíveis, que atrapalhavam a correlação de uma droga a uma manifestação em específico (REIS *et al.*, 2015).

O uso de crack, em especial, está correlacionado a relação sexual desprotegida, a não realização do pré-natal e a prostituição informal das usuárias, favorecendo as ISTs, dando HIV e sífilis as mais comuns (MODERNEL *et al.*, 2017). Um dos achados que pode ser atribuído tanto ao crack quanto a sífilis foi o achado de imagem dos cistos subependimários, os quais decorrem de hemorragias intraútero induzidas pela cocaína, dificultando a causa das alterações detectadas (LUCCA *et al.*, 2013). O tabaco e a maconha são as drogas mais comumente utilizadas de modo concomitante ao crack/cocaína e, assim como as ISTs, também representam riscos adicionais à mãe e ao feto (LUCCA *et al.*, 2013).

Tendo em vista que muitas gestantes usuárias de drogas ilícitas omitem seus vícios, a subnotificação de casos, somada à escassez de estudos sobre os aspectos clínicos e exames laboratoriais nesse âmbito, são situações que impedem a elaboração de protocolos e diretrizes padrões voltados para o cuidado do binômio mãe-bebê submetido à exposição de crack e cocaína. Ficam, desse modo, carentes de cuidados

especiais, contribuindo ainda mais com complicações desse binômio (MARDINI *et al*, 2016).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo permitiu concluir que o uso de cocaína e crack durante a gestação é maléfico não somente para a mãe, mas também para o feto e o recém-nascido, devido as diversas complicações causadas não somente pelo efeito direto da droga, mas também de problemas adicionais, a exemplo da ocorrência de ISTs, comuns no contexto da drogadição, e que podem ser adquiridas e transmitidas para o bebê.

O consumo de cocaína e crack é crescente em mulheres idade fértil e a ausência de protocolos assistenciais específicos para a diáde mãe-filho nessa situação tornam essencial considerar essa situação um importante problema de saúde pública.

Assim, é evidente a importância de um programa de pré-natal cada vez mais acessível para oportunizar o rastreio de gestantes usuárias de drogas e, então, aplicar medidas que possam minimizar os danos à saúde tanto da mãe quanto do recém-nascido.

REFERÊNCIAS

- AGHAMOHAMMADI, Azar; ZAFARI, Mandana. Crack abuse during pregnancy: maternal, fetal and neonatal complication. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 5, p. 795-797, 2016.
- BALESTRA, Eduarda Vianna Guimarães et al. O uso de drogas ilícitas na gravidez e as consequências para a mãe e para o feto. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 43055-43064, 2020.
- GASPARIN, Marisa et al. Comportamento motor oral e global de recém-nascidos de mães usuárias de crack e/ou cocaína. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 17, p. 459-463, 2012.
- LUCCA, Juliane; BALDISSEROTTO, Matteo. Cerebral ultrasound findings in infants exposed to crack cocaine during gestation. **Pediatric Radiology**, v. 43, n. 2, p. 212-218, 2013.
- MARDINI, Victor et al. IL-6 and IL-10 levels in the umbilical cord blood of newborns with a history of crack/cocaine exposure in utero: a comparative study. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 38, p. 40-49, 2016.



MODERNEL XAVIER, Daiani et al. Use of crack in pregnancy: repercussions for the newborn. **Investigacion y Educacion en Enfermeria**, v. 35, n. 3, p. 260-267, 2017.

PEREIRA, Cynara Maria et al. Drug use during pregnancy and its consequences: a nested case control study on severe maternal morbidity. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, p. 518-526, 2018.

REIS, Fernando Teixeira; LOUREIRO, Rubens José. Repercussões neonatais decorrentes da exposição ao crack durante a gestação. **SMAD Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, v. 11, n. 4, p. 217-224, 2015.

RIBEIRO, Juliane Portella et al. Puérperas usuárias de crack: dificuldades e facilidades enfrentadas no cuidado ao recém-nascido. **Aquilham**, v. 18, n. 1, p. 32-42, 2018.

CAPÍTULO XXIV

USO DA COCAÍNA COMO FATOR DE RISCO PARA ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-24

Antonio Andrei da Silva Sena¹

Diogo Tadeu Henrique Mendes dos Santos¹

Gustavo Emanuel Lima Pinheiro²

Maria Caroline Pereira Araújo²

Ana Natalice Bezerra da Silva³

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur⁴

¹ Graduando(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Graduando(a) do curso de Medicina. Universidade Federal do Maranhão – UFMA

³ Graduando(a) do curso de Medicina. Universidade Federal do Ceará – UFC

⁴ Professora Doutora do Curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A cocaína é um entorpecente alcaloide derivado das folhas da planta *Erythroxylum coca* Lam. Considerada uma droga ilícita, a cocaína apresenta atividades estimulantes que podem acarretar acidente vascular cerebral (AVC), seja pelo tamponamento de vasos (AVC isquêmico), seja pela ruptura destes (AVC hemorrágico). O objetivo desta pesquisa bibliográfica foi investigar a influência do consumo de cocaína na ocorrência de AVC. Para tal, foi conduzida uma busca por artigos científicos nas bases de dados LILACS, EMBASE e MEDLINE, por meio da combinação dos descritores “Acidente Vascular Cerebral” e “Cocaína”, bem como seus correspondentes em inglês. Após a análise dos artigos recuperados, e considerando critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 24 estudos para compor esta revisão. O principal mecanismo de ação da cocaína consiste no bloqueio da recaptação de monoaminas nas terminações nervosas pré-sinápticas ao ligar-se aos receptores desses neurotransmissores, fazendo com que estes permaneçam mais tempo na fenda sináptica. Esta ação culmina em sintomas como taquicardia, hipertensão arterial aguda, sudorese, palpitações, tremores, hipertermia, entre outros fatores de risco para AVC. Observou-se que usuários de cocaína, principalmente do sexo masculino, mesmo em idade jovem, têm alta predisposição ao AVC, sendo, portanto, o consumo de cocaína um relevante fator de risco para esta emergência médica.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral. Cocaína. Farmacologia. Vasoconstrição.



1. INTRODUÇÃO

A cocaína é uma droga alcaloide derivada das folhas da planta *Erythroxylum coca* Lam., podendo ser apresentada na forma de pó branco (cujo uso é feito por aspiração nasal), na forma aquosa (utilizado por injeção intravenosa) ou na forma de pedra, o crack (usado através de aspiração oral). A utilização desta droga a longo prazo é reconhecida por causar vários tipos de patologias microvasculares no cérebro (DRAKE; SCOTT, 2018; NEIMAN; HAAPANIEMI; HILLBOM, 2000).

O acidente vascular cerebral (AVC) caracteriza-se por uma interrupção súbita do fluxo sanguíneo do encéfalo, causada tanto por obstrução arterial (AVC isquêmico) quanto por ruptura de vasos (AVC hemorrágico). Trata-se de uma emergência médica considerada como uma síndrome neurológica frequente em adultos, representando uma das maiores causas de morbimortalidade em todo o mundo (LEWIS, 2002; GILES; ROTHWELL, 2008).

Entretanto, mesmo com a predominância da ocorrência de AVC em pessoas de maior idade, tem-se observado aumento na incidência de AVC em jovens, o que tem sido associado ao aumento do uso de drogas estimulantes, a exemplo da cocaína. Em 2006, estimou-se que 35,3 milhões de americanos, com 12 anos ou mais, usaram pelo menos uma das formas de cocaína, demonstrando que esta droga está bastante presente na sociedade (KAKU; LOWENSTEIN, 1990; WESTOVER; MCBRIDE; HALEY, 2007).

O AVC é a terceira principal causa de morte nos Estados Unidos, e o uso de cocaína é uma etiologia proeminente nesses casos de AVC em adultos jovens. O consumo abusivo dessa substância está associado a derrames tanto isquêmicos quanto hemorrágicos, influenciados por quadros de vasoespasmo, vasculite, elevação da pressão arterial e arritmias cardíacas (CHANG et al., 2013; FONSECA; FERRO, 2013).

Posto isso, a presente pesquisa teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico na literatura nacional e internacional acerca da influência do consumo de cocaína na ocorrência de acidente vascular cerebral.

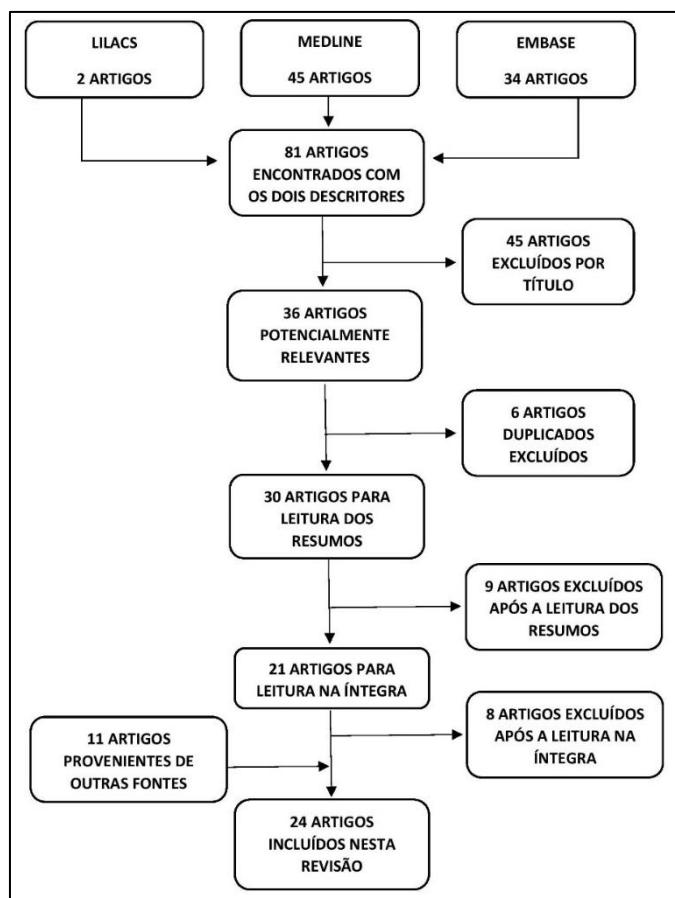
2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é resultante de uma pesquisa bibliográfica, fundamentada em uma busca de artigos científicos indexados nas bases de dados LILACS, EMBASE e MEDLINE. Foi conduzida uma busca avançada nestas bases através da utilização dos descritores DeCS “Acidente Vascular Cerebral” e “Cocaína”, bem como seus correspondentes MeSH “Stroke” e “Cocaine”.

Os artigos foram selecionados com base na abordagem dos assuntos referentes à temática da pesquisa, tendo sido incluídos artigos originais publicados em português e inglês entre os anos de 2001 e 2021. Foram excluídos os artigos escritos em outras línguas, publicações em duplicata, artigos de revisão, resenhas, artigos de opinião, resumos de conferência, editoriais e cartas ao editor.

As etapas do processo de seleção de artigos que resultou na obtenção dos 24 estudos incluídos nesta revisão encontram-se representadas na Figura 1.

Figura 1 – Diagrama de fluxo do processo de seleção de artigos para a composição desta revisão.



Fonte: Autoria própria.

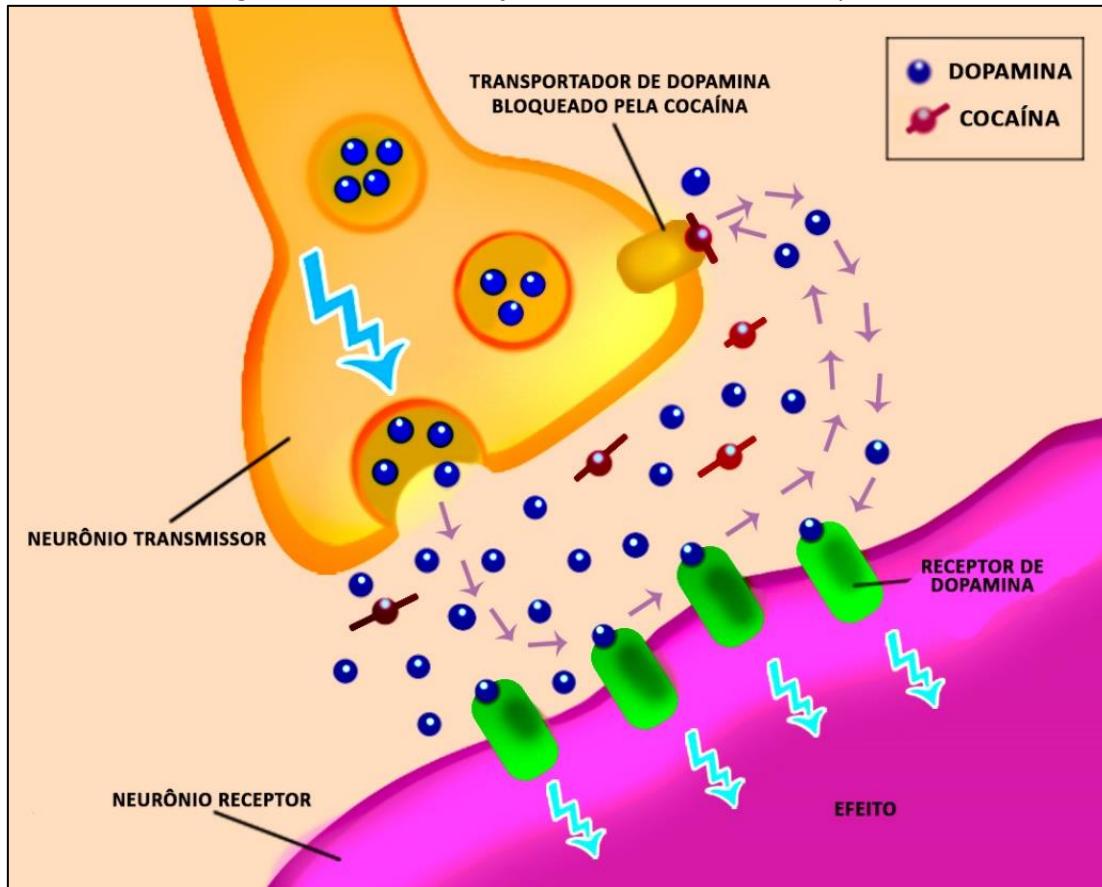
Para organizar e tabular os dados, foi utilizado um documento de coleta, desenvolvido pelos autores, contendo: título, autor(es), base de dados de origem, local do estudo e amostra. Realizou-se a análise crítica das publicações, agrupando-as por similaridade de conteúdo. Ademais, foram coletados e analisados, em cada estudo, os dados epidemiológicos dos casos de associação de AVC com o uso de cocaína e os desfechos clínicos dos pacientes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. MECANISMOS DE AÇÃO DA COCAÍNA E CONSEQUÊNCIAS AO ORGANISMO

A cocaína tem potente ação vasoconstritora devido à sua ação simpatomimética. Essa droga evita a recaptação dos neurotransmissores noradrenalina, serotonina e dopamina nas terminações nervosas pré-sinápticas ao se ligar em receptores específicos aumentando assim a quantidade de neurotransmissores disponíveis para estimulação dos nervos simpáticos (Figura 2) (DU et al., 2006; TREADWELL; ROBINSON, 2007). Desse modo, os efeitos simpatomiméticos são alcançados pelo bloqueio da recaptação de catecolaminas nos terminais nervosos simpáticos pré-sinápticos (TREADWELL et al., 2007 apud BENOWITZ, 1993).

Figura 2 – Mecanismo ação da cocaína na fenda sináptica.



Fonte: Autoria própria.

Além dos efeitos sobre os receptores específicos das monoaminas, a cocaína também age diretamente sobre os canais de cálcio, promovendo a liberação de cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático nas células do músculo liso vascular cerebral (DU et al., 2006).

Ao impedir a recaptura de dopamina e serotonina pelos neurônios pré-sinápticos nas áreas mesolímbica e mesocortical do cérebro, a cocaína induz euforia e estimulação do sistema nervoso central (TREADWELL et al., 2007 apud BENOWITZ, 1993). Devido ao bloqueio de canais rápidos de sódio, a cocaína exerce efeito anestésico, pois há a desaceleração da condução nervosa. Quando essa droga é utilizada de modo crônico, os reservatórios de neurotransmissores do corpo podem se esgotar, e os usuários crônicos podem manifestar características de tolerância e abstinência à droga (TREADWELL et al., 2007 apud GOLD, 1984).

O uso da cocaína apresenta potenciais riscos para a ocorrência de AVC pelo desenvolvimento de vasoespasmo, o qual é mediado pela endotelina-1, vasculite cerebral, agregação plaquetária aumentada, cardioembolismo e surtos hipertensivos

associados a autoregulação cerebral alterada e fluxo sanguíneo cerebral (TREADWELL et al., 2007 apud BAHAR et al., 1984; FANDINO et al., 2006). Ademais, episódios de taquicardia também estão presentes, uma vez que ocorrem pelo bloqueio das catecolaminas nas terminações nervosas pré-sinápticas, o que pode traduzir-se em aumentos transitórios da pressão arterial (TREADWELL et al., 2007 apud JEKEL et al., 1986; CREGLER et al., 1986). A cocaína também promove vasoconstrição devido às suas potentes propriedades simpatomiméticas (DU et al., 2006).

Um estudo realizado em usuários de cocaína identificou vários danos na túnica média e na lâmina elástica em vasos de diversos locais do cérebro, possivelmente por um quadro crônico de vasoespasmos, presentes nos derrames induzidos por cocaína, pois causa alterações repentinas e geralmente reversíveis no calibre vascular devido a alterações do músculo liso vascular (CHANG et al., 2013 apud KONZEN; LEVINE; GARCIA, 1995).

Devido à sua toxicidade vascular cerebral, a cocaína é conhecida por induzir hemorragia intracraniana, infarto cerebral e hemorragia subaracnóidea, que podem causar acidentes vasculares cerebrais ou morte súbita (SU et al., 2003 apud MANGIARDI et al., 1988; DARAS et al., 1994; NOLTE; GELMAN, 1989; POKLIS et al., 1987; ALTURA; GRUPTA, 1992).

A predisposição ao acidente vascular cerebral isquêmico pode ocorrer devido a uma interação entre apoptose vascular mediada por cocaína, aterosclerose e hipertensão, por meio de danos à parede arterial de forma extracranial ou intracranial (REDEKOP, 2008; RUBINSTEIN et al., 2005).

Há evidências de que a cocaína pode causar trombose, analisando principalmente seus mecanismos de vasoespasmos, devido ao bloqueio da recaptação de monoaminas, pois este leva à disfunção endotelial secundária e agregação plaquetária. Esse fator pode explicar a aterosclerose acelerada observada em usuários de cocaína. Outro mecanismo da cocaína que também pode contribuir com o acometimento por trombose é que esta droga causa vasculite cerebral (VIDALE et al., 2014; MACEWEN et al., 2008).

Eventos de hemorragia intracerebral em usuários de cocaína podem ocorrer devido ao fato de que estes têm pressão arterial maior em relação a não usuários de cocaína, o que pode estar relacionado ao efeitos da cocaína na recaptação de

catecolaminas nas terminações nervosas pré-sinápticas (CHENG et al., 2016; SINISCALCHI et al., 2015). Outro mecanismo possível relacionado à hemorragia é que o uso da cocaína pode causar picos na pressão arterial em pacientes com vasculopatia cerebral hipertensiva preexistente nas áreas subcorticais (BAJWA et al., 2013; MARTIN et al., 2009).

Regiões cerebrais ricas em monoaminas, especialmente a dopamina, são potenciais alvos da isquemia cerebral induzida por cocaína. É possível, ainda, ocorrer a morte e degeneração de células neuronais por conta da liberação exacerbada do neurotransmissor glutamato, que tem potencial excitatório (BOLOURI; SMALL, 2004).

3.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A ação simpatomimética da cocaína no organismo cursa com taquicardia, hipertensão arterial (aguda), sudorese, palpitações, tremores e hipertermia. Em doses elevadas, a cocaína pode causar euforia que se associa a inquietação, hiperatividade, ansiedade, aumento de confiança, redução do apetite, agitação e psicose paranoica (TREADWELL et al., 2007).

Os sintomas cardíacos estão associados a potencialização do neurotransmissor noradrenalina nos terminais nervosos adrenérgicos, sendo a vasoconstrição arterial decorrente da estimulação dos receptores α -adrenérgicos e do aumento da liberação do cálcio intracelular (SECEMKSY et al., 2011; DU et al., 2006). A euforia está associada a manutenção de dopamina na fenda sináptica e pode ser aumentada se combinada com etanol, pois a cocaína interage com o transportador de dopamina, bloqueando-o e evitando sua recaptação (WHITE; LAMBE, 2003; FAROOQ; BHATT; PATEL, 2009 apud HEARN et al., 1991).

A ocorrência de surtos hipertensivos, alteração do fluxo sanguíneo cerebral e elevação de agregação plaquetária de forma concomitante pode aumentar as chances da ocorrência do AVC isquêmico e hemorrágico secundários ao uso de cocaína, em razão do vasoespasma de artérias cerebrais e extracranianas por essa manutenção das monoaminas na fenda sináptica. O início dos sintomas pode ser imediato ou dentro de 3 horas após o uso da substância, sendo o AVC isquêmico correspondente a 25% a 65% dos casos (TREADWELL et al., 2007). O cloridrato de cocaína pode causar, ainda, hemorragias intracerebrais e subaracnóideas que, a depender do território acometido

podem causar hemiplegia, disartrias e paralisia facial (CHENG et al., 2016; SINISCALCHI et al., 2017).

Os sinais e sintomas decorrentes do AVC dependem da artéria e da área cerebral atingida. O achado mais comumente relatado entre usuários de cocaína é a lesão da artéria cerebral média provocando repercussões motoras como hemiplegia, hemiparesia e a presença do sinal de Babinski nos membros contralaterais ao lobo cerebral lesionado, queda da face e afasia expressiva (FAROOQ; BHATT; PATEL, 2009; DABBOUSEH; ARDELT, 2011; VIDALE et al., 2014). Outros achados incluem distúrbios visuais, dificuldades de equilíbrio e fala arrastada, quando há o acometimento da artéria cerebelar (MACEWEN et al., 2008).

3.3. CONDUTAS HOSPITALARES

As condutas diagnósticas em casos de AVC associado à cocaína estão relacionadas ao uso de ressonância nuclear magnética cerebral e angiografia, a qual pode fornecer um diagnóstico definitivo (MACEWEN et al., 2008). Por meio de angiografia, Macewen et al. (2008) demonstraram, em um paciente usuário de cocaína acometido de AVC, a oclusão da artéria basilar, estendendo-se distalmente da porção média do vaso, e um preenchimento da artéria basilar distal das artérias comunicantes posteriores. Houve a tentativa de recanalização por meio de aspiração mecânica com trombólise intra-arterial, porém, com a repetição da angiografia, foi detectado a persistência da oclusão da artéria cerebral posterior esquerda e a recanalização da artéria basilar.

Também consequências do uso de cocaína são os derrames hipocampais bilaterais secundários, que podem ser detectados por meio de uma ressonância magnética, fazendo com que o paciente apresente quadros de desorientação e perda de memória. Esta persiste após dois meses, assim como o funcionamento executivo prejudicado, resultando no afastamento do paciente das atividades laborais à medida que esse indivíduo se encontra incapacitado pelo comprometimento neurocognitivo. Além disso, muitos pacientes precisam fazer um acompanhamento específico em uma unidade especializada de AVC, a fim de amenizar as consequências e possíveis sequelas (VIDAL et al., 2012; MACEWEN et al., 2008).

No AVC isquêmico trombótico ou tromboembólico associado ao uso de cocaína, a trombólise é um procedimento muito seguro, consistindo na injeção de uma substância química no local onde o coágulo se formou para que ele se dissolva (VIDALE et al., 2014). A trombólise deve ser realizada poucas horas após os sintomas iniciais, devendo-se levar em conta que o período para trombólise nos derrames da circulação posterior é mais longa do que nos derrames de circulação anterior (VIDALE et al., 2014; MACEWEN et al., 2008). O objetivo do tratamento deve ser estabelecer reperfusão para que não ocorra uma isquemia irreversível no paciente. O agente antiplaquetário abciximab é administrado por via intravenosa para inibir o aumento da agregação plaquetária induzido pela cocaína (MACEWEN et al., 2008; VIDAL et al., 2012).

3.4. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

O AVC é uma emergência médica que tem grande incidência entre adultos e idosos, sendo uma das principais causas de morte e incapacidade no Brasil e no mundo. Nos Estados Unidos, a cada 40 segundos, um indivíduo sofre AVC, o que significa cerca de 780.000 casos por ano naquele país. Em geral, 87% dos casos de AVC são isquêmicos, 10% resultam de hemorragia intracerebral (HIC) e o restante resultam de hemorragia subaracnóidea (HAS) (BOTELHO et al., 2016).

A cocaína está associada aos AVCs isquêmicos e hemorrágicos. Fatores como o aumento da produção de “crack” durante a década de 1980 e a epidemia de consumo desta forma de cocaína subsequente geraram um aumento significativo dos casos de AVC relacionados à utilização da droga. Importante salientar que mais da metade dos pacientes com AVC induzido por cocaína não possuem fatores de risco cardiovasculares associados (TREADWELL et al., 2007).

O estudo de Giraldo, Taqi e Vaidean (2012), comparou pacientes com AVC que faziam uso de “crack” com pacientes que tiveram AVC e não utilizavam “crack”. Os autores verificaram maior prevalência de AVC em pacientes do sexo masculino que tinham histórico de consumo de cocaína. Outros fatores de risco associados a AVC nestes pacientes foram o tabagismo e hipertensão.

A hemorragia subaracnóidea, caracterizada pelo sangramento nos espaços que cobrem o sistema nervoso central, os quais são preenchidos com fluido cerebrospinal ou líquor, compreende cerca de 5% de todos os AVCs, com uma incidência de

aproximadamente 30000 por ano nos Estados Unidos (BEDERSON et al., 2009). Howington et al. (2003) verificaram que aproximadamente 33% dos casos de hemorragia subaracnóidea aneurismática (aSAH) nos pacientes avaliados estava associada o uso recente de cocaína.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O consumo de cocaína é um grande fator de risco para o surgimento de desregulações da vasculatura cerebral, podendo ocasionar acidente vascular cerebral, uma vez que esse alcaloide proporciona distúrbios simpatomiméticos, influenciando o aparecimento de hemorragias intracranianas, infartos cerebrais e hemorragias subaracnóideas. Tal afirmação serve de alerta principalmente ao público jovem, que, por desinformação e/ou imaturidade, utilizam diversas drogas ilícitas hodiernamente.

Isto posto, atentamos para que os órgãos governamentais incentivem campanhas de conscientização ao uso abusivo de drogas e intensifiquem a fiscalização das vendas ilegais de tais entorpecentes, a fim de evitar que doenças prevalentes em indivíduos com maior idade, como é o caso do AVC, acometam um público mais jovem por motivos não naturais.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Professora Doutora Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur, pela disponibilidade de orientação neste estudo e pelo compromisso com o mundo acadêmico.

REFERÊNCIAS

- ALTURA, Burton M.; GUPTA, Raj K. Cocaine induces intracellular free Mg deficits, ischemia and stroke as observed by in-vivo 31P-NMR of the brain. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1111, n. 2, p. 271-274, 1992.
- BAHAR, M. et al. Histopathology of the spinal cord after intrathecal cocaine, bupivacaine, lignocaine and adrenaline in the rat. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 1, n. 3, p. 293-297, 1984.

- BAJWA, Abubakr A. et al. Characteristics and outcomes of cocaine-related spontaneous intracerebral hemorrhages. **International Scholarly Research Notices**, v. 2013, 2013.
- BEDERSON, Joshua B. et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. **Stroke**, v. 40, n. 3, p. 994-1025, 2009.
- BENOWITZ, Neal L. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. **Pharmacology & Toxicology**, v. 72, n. 1, p. 3-12, 1993.
- BOLOURI, Mohammad Reza; SMALL, George A. Neuroimaging of Hypoxia and Cocaine-Induced Hippocampal Stroke. **Journal of Neuroimaging**, v. 14, n. 3, p. 290-291, 2004.
- BOTELHO, Thyago et al. Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil. **Temas em Saúde**, v. 16, n. 2, p. 361-377, 2016.
- CHANG, Tiffany R. et al. Impact of acute cocaine use on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 44, n. 7, p. 1825-1829, 2013.
- CHENG, Yu-Ching et al. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. **Stroke**, v. 47, n. 4, p. 918-922, 2016.
- CREGLER, Louis L.; MARK, Herbert. Medical complications of cocaine abuse. **New England Journal of Medicine**, v. 315, n. 23, p. 1495-1500, 1986.
- DABBOUSEH, Noura M.; ARDELT, Agnieszka. Cocaine mediated apoptosis of vascular cells as a mechanism for carotid artery dissection leading to ischemic stroke. **Medical Hypotheses**, v. 77, n. 2, p. 201-203, 2011.
- DARAS, M. et al. Neurovascular complications of cocaine. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 90, n. 2, p. 124-129, 1994.
- DRAKE, Lindsey R.; SCOTT, Peter JH. DARK classics in chemical neuroscience: Cocaine. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2358-2372, 2018.
- DU, Congwu et al. Cocaine increases the intracellular calcium concentration in brain independently of its cerebrovascular effects. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 45, p. 11522-11531, 2006.
- FANDINO, Javier et al. Cocaine-induced endothelin-1-dependent spasm in rabbit basilar artery in vivo. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 41, n. 2, p. 158-161, 2003.

- FAROOQ, Muhammad U.; BHATT, Archit; PATEL, Mehul B. Neurotoxic and cardiotoxic effects of cocaine and ethanol. **Journal of Medical Toxicology**, v. 5, n. 3, p. 134-138, 2009.
- FONSECA, Ana Catarina; FERRO, José M. Drug abuse and stroke. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 13, n. 2, p. 1-9, 2013.
- GILES, Matthew F.; ROTHWELL, Peter M. Measuring the prevalence of stroke. **Neuroepidemiology**, v. 30, n. 4, p. 205, 2008.
- GIRALDO, Elias A.; TAQI, Muhammad A.; VAIDEAN, Georgeta D. A case-control study of stroke risk factors and outcomes in African American stroke patients with and without crack-cocaine abuse. **Neurocritical Care**, v. 16, n. 2, p. 273-279, 2012.
- GOLD, Mark S.; VEREBEY, Karl. The psychopharmacology of cocaine. **Psychiatric Annals**, v. 14, n. 10, 1984.
- HE, Gao-Qin et al. Cocaine-induced cerebrovasospasm and its possible mechanism of action. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 268, n. 3, p. 1532-1539, 1994.
- HEARN, W. Lee et al. Cocaethylene: a unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. **Journal of Neurochemistry**, v. 56, n. 2, p. 698-701, 1991.
- HOWINGTON, Jay U. et al. Cocaine use as a predictor of outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Journal of Neurosurgery**, v. 99, n. 2, p. 271-275, 2003.
- JEKEL, JamesF et al. Epidemic free-base cocaine abuse: Case study from the Bahamas. **The Lancet**, v. 327, n. 8479, p. 459-462, 1986.
- KAKU, David A.; LOWENSTEIN, Daniel H. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. **Annals of Internal Medicine**, v. 113, n. 11, p. 821-827, 1990.
- KONZEN, Jon P.; LEVINE, Steven R.; GARCIA, Julio H. Vasospasm and thrombus formation as possible mechanisms of stroke related to alkaloidal cocaine. **Stroke**, v. 26, n. 6, p. 1114-1118, 1995.
- LEWIS, S. R. Patogênese. Classificação e epidemiologia das doenças vasculares cerebrais. **Rowland LP; Merrit (ed). Tratado de Neurologia. 10^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 184-195, 2002.
- MACEWEN, Clare; WARD, Mike; BUCHAN, Alastair. A case of cocaine-induced basilar artery thrombosis. **Nature Clinical Practice Neurology**, v. 4, n. 11, p. 622-626, 2008.

- MANGIARDI, J. R. et al. Cocaine-related intracranial hemorrhage. Report of nine cases and review. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 77, n. 3, p. 177-180, 1988.
- MARTIN-SCHILD, Sheryl et al. Intravenous tissue plasminogen activator in patients with cocaine-associated acute ischemic stroke. **Stroke**, v. 40, n. 11, p. 3635-3637, 2009.
- NEIMAN, J.; HAAPANIEMI, H. M.; HILLBOM, M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. **European Journal of Neurology**, v. 7, n. 6, p. 595-606, 2000.
- NOLTE, K. B.; GELMAN, B. B. Intracerebral hemorrhage associated with cocaine abuse. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 113, n. 7, p. 812-813, 1989.
- POKLIS, Alphonse; MAGINN, Diane; BARR, Judith L. Tissue disposition of cocaine in man: a report of five fatal poisonings. **Forensic Science International**, v. 33, n. 2, p. 83-88, 1987.
- REDEKOP, Gary John. Extracranial carotid and vertebral artery dissection: a review. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 35, n. 2, p. 146-152, 2008.
- RUBINSTEIN, Sidney M. et al. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. **Stroke**, v. 36, n. 7, p. 1575-1580, 2005.
- SECEMSKY, Eric et al. Hemodynamic and arrhythmogenic effects of cocaine in hypertensive individuals. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 13, n. 10, p. 744-749, 2011.
- SINISCALCHI, Antonio et al. The role of topiramate in the management of cocaine addiction: a possible therapeutic option. **Current Neuropharmacology**, v. 13, n. 6, p. 815, 2015.
- SU, Jialin et al. Cocaine induces apoptosis in cerebral vascular muscle cells: potential roles in strokes and brain damage. **European Journal of Pharmacology**, v. 482, n. 1-3, p. 61-66, 2003.
- TREADWELL, Sean D.; ROBINSON, Tom G. Cocaine use and stroke. **Postgraduate Medical Journal**, v. 83, n. 980, p. 389-394, 2007.
- VIDAL, Sarkis Gibran Morales; HORNIK, Alejandro; MORGAN, Christopher. Cocaine induced hippocampi infarction. **Case Reports**, v. 2012, p. bcr0320125998, 2012.
- VIDALE, Simone et al. Intra-arterial thrombolysis in a young patient with cocaine-associated stroke. **Neurological Sciences**, v. 35, n. 9, p. 1465, 2014.

WESTOVER, Arthur N.; MCBRIDE, Susan; HALEY, Robert W. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. **Archives of General Psychiatry**, v. 64, n. 4, p. 495-502, 2007.

WHITE, Stuart M.; LAMBE, Cheryl JT. The pathophysiology of cocaine abuse. **Journal of Clinical Forensic Medicine**, v. 10, n. 1, p. 27-39, 2003.

ZHANG, Aimin et al. Acute cocaine results in rapid rises in intracellular free calcium concentration in canine cerebral vascular smooth muscle cells: possible relation to etiology of stroke. **Neuroscience Letters**, v. 215, n. 1, p. 57-59, 1996.



CAPÍTULO XXV

CONSEQUÊNCIAS DO USO AGUDO E CRÔNICO DE METANFETAMINA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM719.1121-25

Felipe Gomes da Silva ¹
Francisco Socorro Rocha ¹
Vinícius Leite Siebra ¹
Bruno Araujo Rocha ¹
Carlos Germano Bringel Ferreira ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A metanfetamina é a segunda droga ilícita mais utilizada no mundo e necessita de uma abordagem rápida e precisa em casos de intoxicação aguda, pois pode desencadear efeitos cardiovasculares e neurológicos graves. Além do risco de toxicidade aguda, cronicamente, o uso de metanfetamina afeta, também, aspectos sociais do indivíduo. O objetivo do presente trabalho foi descrever as consequências do crescente uso indiscriminado de metanfetamina e a sua relação com o risco de intoxicação aguda e das repercussões crônicas entre os usuários. Ressalta-se a importância do desenvolvimento de meios de conter e mitigar as consequências do seu uso, por meio de ações preventivas, bem como do manejo clínico e laboratorial.

Palavras-chave: Metanfetamina. Toxicidade aguda. Toxicidade crônica.



1. INTRODUÇÃO

As anfetaminas constituem um grupo de substâncias sintéticas estimulantes do sistema nervoso central (SNC) e de ação simpaticomimética que incluem a metanfetamina (METH), metilenodioxianfetamina (MDA), metilenodioximetanfetamina (MDMA), femproporex, entre outras. Esses compostos agem, portanto, como estimuladores centrais e periféricos, causando ações importantes nos sistemas nervoso e cardiovascular, além de atuarem como supressores do apetite (RUSYNIAK et al., 2013).

A metanfetamina (METH) foi sintetizada pelo bioquímico japonês Nagayoshi Nagai em 1983, durante o período da Segunda Guerra Mundial, com o objetivo de aumentar o estado de alerta e diminuir o grau de estresse dos combatentes que estavam sujeitos naquele período (RUSYNIAK, 2013; ROMMEL et al., 2016). Quando comparada a outras drogas, como a cocaína, os opioides e a maconha, as quais precisam de condições especiais para serem produzidas, a metanfetamina não exige uma engenharia rigorosamente planejada para sua fabricação. Em razão disso, a produção de METH em laboratórios artesanais é uma realidade que, inclusive, proporcionou sua disseminação pela Ásia, Europa e América do Norte, continentes nos quais foram feitos os primeiros registros de comercialização da substância (RUSYNIAK, 2013). A METH apresenta-se primariamente como um pó amargo, solúvel em água e em álcool e costuma ser ingerida, fumada ou injetada, sendo capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (RUSYNIAK, 2013; DE CAROLIS et al., 2014).

Com o avanço da difusão da METH no período pós-guerra, foram observadas aplicações terapêuticas da substância para condições clínicas como distúrbios de atenção, obesidade, depressão, ansiedade e outras síndromes mentais. Atualmente, a droga ainda é utilizada por seu papel terapêutico em casos específicos e regiamente acompanhados por profissional de saúde (RUSYNIAK et al., 2013). Todavia, a farmacodependência provocada pelo seu uso contínuo e prolongado de maneira ilícita, decorrente de sua utilização com o objetivo de se obter uma sensação de euforia e bem-estar pelos usuários, torna-se um importante problema de saúde pública (ROMMEL et al., 2016).

A METH é o estimulante da classe das anfetaminas mais utilizado no mundo, além de ser a segunda droga ilícita mais consumida mundialmente (GHADIRI, 2017;

PASHA et al., 2020). Nos Estados Unidos da América, são admitidos cerca de 94 mil casos de intoxicação por esta substância nos serviços de emergências dos hospitais por ano. Esse fato pode ser comprovado pela quantidade de apreensões da droga nas últimas duas décadas, principalmente no período de 2009 a 2018, quando a quantidade de confiscos de anfetaminas do tipo estimulantes quadruplicou, majoritariamente o de METH. Além disso, cerca de 667 mil pessoas com idade de 12 anos ou superior, eram usuárias do estimulante em 2016 no país (GHADIRI, 2017; PASHA et al., 2020; World Drug Report, 2020).

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi descrever as consequências do crescente uso indiscriminado de metanfetamina e a sua relação com o risco de intoxicação aguda e das repercussões crônicas entre os usuários.

2. MÉTODO

Este trabalho bibliográfico se valeu de uma pesquisa de caráter qualitativo na literatura vigente, realizado entre os meses de maio e junho de 2021, por meio da busca de artigos científicos que abordassem as repercussões do uso de metanfetamina no cerne do seu conteúdo. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Portal BVS, e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via PubMed, utilizando os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS) e *Medical Subjects Headings* (MeSH): metanfetamina (methamphetamine); toxicidade (toxicity), combinados pelo operador booleano AND. Foram incluídos artigos científicos originais com abordagem das consequências do uso de metanfetaminas, publicados nos idiomas português, inglês entre 2013 e 2021. Artigos não enquadrados nestes critérios foram excluídos.

Uma triagem inicial por títulos resultou na seleção de 46 artigos científicos originais, dos quais foram excluídos 19 através da leitura dos resumos devido à falta de abordagem das consequências do uso de metanfetamina, resultando 27 para produção deste capítulo. Após a seleção, os textos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos com divisão em categorias temáticas.

3. REVISÃO DE BIBLIOGRÁFICA

3.1. METANFETAMINA E SISTEMA CARDIOVASCULAR

A cardiomiopatia relacionada ao uso da metanfetamina (METH) tem sido incriminada como a principal causa de morte relativa ao consumo das drogas ilícitas (SCHÜRER et al., 2017; ABDULLAH et al., 2020). Assim, o uso abusivo de metanfetamina implica em toxicidade cardiovascular, manifestando-se como hipertensão, taquicardia, arritmia, vasoespasma coronário agudo, infarto do miocárdio e cardiomiopatia (DARKE et al., 2017).

Nesse contexto, o uso de METH repercute em uma drástica redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, dilatação da câmara do ventrículo esquerdo, lesões miocárdicas, hipertrofia, fibrose e inflamação em paciente relativamente mais jovens, menor ou igual a cinquenta anos, achados relatados em observações realizadas nos corações de consumidores humanos da substância (ABDULLAH et al., 2020).

Assim, o uso de metanfetamina por seres humanos implica na elevação rápida e aguda de parâmetros hemodinâmicos, como frequência cardíaca e pressão arterial, com a modulação dos tônus vasculares e da pressão arterial mantida por estimulação neuronal e por substâncias vasoativas circulantes e derivadas do endotélio (LOH et al., 2018).

Nessa perspectiva, a endotelina, angiotensina II e catecolaminas promovem vasoconstrição por meios de receptores acoplados à proteína G que impulsiona o influxo de cálcio do músculo liso dependente de G_{aq}. Por outro lado, os vasodilatadores circulantes e derivados do endotélio, óxido nítrico e prostaglandina, por exemplo, diminuem a contração dos músculos lisos ao inibir o influxo de cálcio ou fosforilação da miosina. Conquanto, todos os mecanismos de vasoconstrição provocados pela metanfetamina não estejam elucidados pela literatura, estudos sugerem que a vasoconstrição por anfetaminas e vestígios de aminas estão relacionados com liberação endotelial de endotelina ou sinalização pelo traço do receptor de aminoácido 1 (TAAR1) arterial; já a sinalização neuronal de catecolaminas e sinalização de receptor adrenérgicos não parecem estar envolvidos (SEO et al., 2016).

Além disso, o uso de metanfetamina está frequentemente relacionado a angina aguda associada a vasoespasma das artérias coronarianas ou microvasculatura

coronária, implicando em um fluxo sanguíneo gravemente diminuído para o coração. Ademais, a formação de placas ateroscleróticas após o uso de METH se interliga com a adição de inflamação frente à ativação endotelial e aumento da sinalização pós-inflamatória provocada pelas células T e macrófagos. O consumo de metanfetamina também promove a remodelação estrutural cardíaca, devido a fibrose e inflamação, e elétrica concomitante ao prolongamento do intervalo QT e propenso a arritmias, como também a disfunções mitocondriais e cardiopatia dilatada (KEVIL et al., 2019).

Outrossim, estudos demonstraram que o abuso de metanfetamina culmina em várias anomalias no eletrocardiograma, sendo o prolongamento do intervalo QT corrigido o mais proeminente, o que pode implicar na prevalência de distúrbios malignos do ritmo cardíaco, como taquicardia ventricular e torsades de pointes nos usuários da substância (HUANG et al., 2016). Em suma, as propriedades cardiotóxicas da METH parecem envolver tanto a toxicidade catecolaminérgica quanto a direta.

Mesmo com uma literatura mínima quanto a hipertensão sistêmica crônica em usuários de metanfetaminas, foi demonstrado que o uso extensivo da substância pode acarretar elevação acentuada da hipertensão pulmonar. Desse modo, quando administrada por via intravenosa, por exemplo, apresenta acúmulo primário nos pulmões, em que é internalizada e metabolizada pelas células endoteliais pulmonares (ORCHOLSKI et al., 2017). Ademais, a exposição endotelial à metanfetamina demonstrou a maximização da produção de espécie reativa do oxigênio (ERO) e autofagia compensatória (KEVIL et al., 2019).

É válido ressaltar que o uso de metanfetaminas concomitante com outras drogas lícitas ou ilícitas, como álcool, cocaína e opioides, em muitos casos, potencializa os efeitos da mesma. Destarte, a combinação de metanfetamina e álcool eleva a taxa de pressão arterial comparado com seu consumo isolado, o que pode estar relacionado com um aumento da absorção e distribuição de METH devido à diminuição do seu metabolismo (SINGH, 2019). Um outro exemplo de interação importante com a METH são os opioides, que diminuem a oxigenação através de seus mecanismos depressores respiratórios, tendo capacidade para desregular o suprimento miocárdico de oxigênio e o equilíbrio da demanda quando associado com metanfetamina (DARKE et al., 2017).

3.2. METANFETAMINA E SISTEMA NERVO CENTRAL

A metanfetamina é um psicoestimulante com efeitos no sistema nervo central (SNC), sendo sua atividade bem demonstrada pela literatura científica, caracterizada pelo aumento na transmissão da dopamina através da regulação da função do transportador de dopamina, implicando em efeitos neurotóxicos, como a degeneração aparente dos terminais dopaminérgicos no corpo estriado (SAMBO et al., 2017; LIN et al., 2016).

Neste contexto, a transmissão colinérgica é de fundamental importância, uma vez que os neurônios envolvidos têm relação direta com a metanfetamina, ou seja, disputam com a captação de dopamina disponibilizada por meio do transportador de dopamina, que freia o armazenamento vesicular da dopamina e induz o transporte reverso do neurotransmissor através do efluxo do mesmo. Esta concentração extracelular de dopamina eleva-se na presença da METH (SHAERZADEH et al., 2018).

É válido destacar que os danos da metanfetamina não se limitam apenas aos neurônios, ocorrendo também ativação da micrógglia, hipertermia e convulsões, além de toxicidade vascular à barreira hematoencefálica (SHAERZADEH et al., 2018).

Dentre as inúmeras comorbidades potencialmente desenvolvidas pelas uso de metanfetaminas, a deficiência cognitiva pode estar presente, sendo relacionada a alterações imunológicas já detectadas como o aumento de interleucina 1 (IL-1), a qual julga-se estar envolvida nas funções cognitivas, com a hipótese de ter papel protagonista entre as moléculas inflamatórias (LIŚKIEWICZ et al., 2019). Nesse prisma, a IL-1 β já foi implicada no papel da aprendizagem e memória (RIZZO et al., 2018). Assim, mesmo que em valores normais de IL-1 β seja fisiológico no que tange à plasticidade e processos de aprendizagem, em valores aumentados, passa a ser um sinal de neuroinflamação, ou seja, contribuirá para excitotoxicidade e neurodegeneração repercutindo na aprendizagem e na memória (RIZZO et al., 2018).

Destarte, o uso de metanfetamina na adolescência está associado a possíveis transtornos, uma vez que, nessa fase, estruturas nobres do cérebro estão em formação. Adolescentes usuários de METH têm níveis reduzidos do ácido n-acetilaspártico no córtex pré-frontal, o que pode acarretar comprometimento neuronal e no desempenho metabólico desta área cerebral (KIM et al., 2018). Neste prisma, tais alterações cerebrais

podem prejudicar, em especial, o desenvolvimento cognitivo, uma vez que níveis baixos de ácido n-acetilaspártico estão relacionados ao funcionamento executivo, memória e atenção reduzidos (BASEDOW et al., 2021).

Na regulação dos movimentos corporais, estão envolvidos circuitos complexos neurais que interligam regiões diferentes do cérebro, sendo crucial a substância negra presente no tronco cerebral. Por meio de técnicas de imagens, como a ultrassonografia transcraniana, adultos jovens que fazem uso de metanfetamina apresentam alta prevalência de hiperecogenicidade da substância negra; isto é, a METH é tóxica para os mesmos neurônios que sofrem neurodegeneração na doença de Parkinson (TODD, 2019). Deste modo, existe a possibilidade da relação entre a doença do Parkinson e o consumo de metanfetamina; mesmo com pequenas evidências clínicas e epidemiológicas, vários estudos corroboram esta associação, inclusive com o início prematuro da doença do Parkinson (LAPPIN et al., 2018).

Ademais, a literatura mais recente apresenta que o uso de metanfetamina eleva em cinco vezes a chance de demência, incluindo a demência de Alzheimer (TZENG et al., 2020). A METH aumenta a expressão de *High Mobility Group Box 1* (HMGB1), que acarreta ruptura da barreira hematoencefálica, dano neuronal, formação de placas beta-amiloide e um acréscimo geral na expressão de proteína precursora amiloide contribuindo, assim, com o desenvolvimento da doença de Alzheimer (ALABED et al., 2021).

3.3. MANEJO CLÍNICO E LABORATORIAL DAS INTOXICAÇÕES POR METANFETAMINA

Terapias de substituição no caso de algumas drogas, como a heroína e a nicotina, são alternativas existentes para o controle da adição a estas substâncias; porém, no tocante a METH, ainda não se tem conhecimento de uma terapia de substituição eficaz. Estudos estão sendo realizados para verificar se a utilização do topiramato apresenta-se como alternativa viável para tratar indivíduos dependentes de METH, pois o fármaco age na via de recompensa da dopamina, além de inibir a atividade glutaminérgica (REZAEI et al., 2016).

Alternativa terapêutica que se mostrou eficaz no combate à toxicidade produzida pela METH consiste na emulsão lipídica intravenosa (ILE), que mantém a

droga no sangue e, portanto, longe dos seus locais de ação, principalmente do encéfalo, visto que a METH é bastante lipossolúvel e pode atravessar a barreira hematoencefálica com facilidade. Dessa forma, o uso de ILE mostrou-se bastante competente no controle da temperatura corporal e, também, na atividade muscular excessiva, em condições de intoxicação aguda por METH, mas não mostrou boa eficácia em relação às ações cardiovasculares da droga (GHADIRI et al., 2017).

O uso de terapias combinadas expõe o paciente a uma quantidade maior de efeitos adversos, sem necessariamente melhorar a saúde do indivíduo intoxicado. Assim, essa conduta de não combinar fármacos é reforçada pelo fato de complicações graves decorrentes de intoxicação por METH serem raras. No entanto, em alguns casos pode ser feito o uso de benzodiazepínicos combinados com antipsicóticos orais para os distúrbios comportamentais agudos. Em casos de hipertensão e taquicardia, deve-se evitar o uso de betabloqueadores. Assim, tanto os distúrbios comportamentais quanto os sintomas psicóticos cessam com o controle da intoxicação, com o paciente recebendo alta em até 24 horas (ISOARDI, 2019; PASHA et al., 2020).

A METH pode ser identificada na urina por cerca de 48 horas após a sua utilização. Além de poder ser detectada em análise capilar. Como algumas vezes podem ocorrer falsos-positivos, os testes devem ser confirmados. Alguns medicamentos podem gerar esse resultado não fidedigno, dos quais podemos destacar a bupropiona, fenotiazinas, trazodona, labetalol e ranitidina (PASHA et al., 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A metanfetamina está inserida em um contexto social e econômico complexo que assola parcela significativa da população mundial, repercutindo em um cenário de saúde pública preocupante. Assim, os profissionais da área da saúde devem ter uma maior atenção às relações de causa e consequência do uso de METH.

Observa-se, na literatura, o consenso de que o uso de metanfetamina é um fator de risco cardiovasculares e neurológicos. Em razão disso, os usuários dessa substância apresentam distúrbios no organismo que podem comprometer a saúde e, consequentemente, a vida desses indivíduos. Entretanto, ainda não há um tratamento bem definido que consiga abordar tanto a substituição ou remissão do uso, quanto o combate à toxicidade aguda.

Desse modo, é importante a realização de pesquisas com desenhos longitudinais para investigar os efeitos de longo prazo da metanfetamina e a reversibilidade desses efeitos no funcionamento cognitivo e de ensaios clínicos para fomentar progressos no tratamento.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à Deus por essa oportunidade, à nossas famílias pelo apoio incondicional, aos colegas e à professora Tatiana Bachur por toda contribuição e paciência.

REFERÊNCIAS

- ABDULLAH, Chowdhury S. et al. Methamphetamine induces cardiomyopathy by Sigmar1 inhibition-dependent impairment of mitochondrial dynamics and function. **Communications biology**, v. 3, n. 1, p. 1-20, 2020.
- ALABED, Sedra et al. Meta-Analysis of Methamphetamine Modulation on Amyloid Precursor Protein through HMGB1 in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4781, 2021.
- BASEDOW, Lukas Andreas et al. Verbal learning impairment in adolescents with methamphetamine use disorder: a cross-sectional study. **BMC psychiatry**, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2021.
- DARKE, Shane; DUFLOU, Johan; KAYE, Sharlene. Prevalence and nature of cardiovascular disease in methamphetamine-related death: a national study. **Drug and alcohol dependence**, v. 179, p. 174-179, 2017.
- DE-CAROLIS, Carlo et al. Methamphetamine abuse and “meth mouth” in Europe. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, v. 20, n. 2, p. e205, 2015.
- GHADIRI, Ameneh et al. Exploring the effect of intravenous lipid emulsion in acute methamphetamine toxicity. **Iranian journal of basic medical sciences**, v. 20, n. 2, p. 138, 2017.
- HUANG, Ming-Chyi et al. Risk of cardiovascular diseases and stroke events in methamphetamine users: a 10-year follow-up study. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 77, n. 10, p. 1396-1403, 2016.
- ISOARDI, Katherine Z. et al. Methamphetamine presentations to an emergency department: Management and complications. **Emergency Medicine Australasia**, v. 31, n. 4, p. 593-599, 2019.

- KEVIL, Christopher G. et al. Methamphetamine use and cardiovascular disease: In search of answers. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 39, n. 9, p. 1739-1746, 2019.
- KIM, Jieun E. et al. Metabolic alterations in the anterior cingulate cortex and related cognitive deficits in late adolescent methamphetamine users. **Addiction biology**, v. 23, n. 1, p. 327-336, 2018.
- LAPPIN, Julia M.; DARKE, Shane; FARRELL, Michael. Methamphetamine use and future risk for Parkinson's disease: Evidence and clinical implications. **Drug and alcohol dependence**, v. 187, p. 134-140, 2018.
- LIN, Min; SAMBO, Danielle; KHOSHBOUEI, Habibeh. Methamphetamine regulation of firing activity of dopamine neurons. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 40, p. 10376-10391, 2016.
- LIŚKIEWICZ, Arkadiusz et al. Methamphetamine-associated cognitive decline is attenuated by neutralizing IL-1 signaling. **Brain, behavior, and immunity**, v. 80, p. 247-254, 2019.
- LOH, Yean Chun et al. Overview of the microenvironment of vasculature in vascular tone regulation. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 1, p. 120, 2018.
- ORCHOLSKI, Mark E. et al. Reduced carboxylesterase 1 is associated with endothelial injury in methamphetamine-induced pulmonary arterial hypertension. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 313, n. 2, p. L252-L266, 2017.
- PASHA, Ahmed K. et al. Substance use disorders: diagnosis and management for hospitalists. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 10, n. 2, p. 117-126, 2020.
- REZAEI, Farzin et al. Topiramate for the management of methamphetamine dependence: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 30, n. 3, p. 282-289, 2016.
- RIZZO, Francesca Romana et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 β modulate synaptic plasticity during neuroinflammation. **Neural plasticity**, v. 2018, 2018.
- ROMMEL, Niklas et al. The impact of the new scene drug "crystal meth" on oral health: a case-control study. **Clinical Oral Investigations**, v. 20, n. 3, p. 469-475, 2016.
- RUSYNIAK, Daniel E. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. **Psychiatric Clinics**, v. 36, n. 2, p. 261-275, 2013.
- SAMBO, Danielle O. et al. The sigma-1 receptor modulates methamphetamine dysregulation of dopamine neurotransmission. **Nature communications**, v. 8, n. 1, p. 1-18, 2017.



- SCHÜRER, Stephan et al. Clinical characteristics, histopathological features, and clinical outcome of methamphetamine-associated cardiomyopathy. **JACC: Heart Failure**, v. 5, n. 6, p. 435-445, 2017.
- SHAERZADEH, Fatemeh et al. Methamphetamine neurotoxicity, microglia, and neuroinflammation. **Journal of neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 1-6, 2018.
- SINGH, Ashok K. Alcohol interaction with cocaine, methamphetamine, opioids, nicotine, cannabis, and γ -hydroxybutyric acid. **Biomedicines**, v. 7, n. 1, p. 16, 2019.
- TODD, Gabrielle. Brainstem morphology and movement disorders. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 45, p. S13-S14, 2019.
- TZENG, Nian-Sheng et al. Association between amphetamine-related disorders and dementia-a nationwide cohort study in Taiwan. **Annals of clinical and translational neurology**, v. 7, n. 8, p. 1284-1295, 2020.
- UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2020 (United Nations publication, Sales No. E.20.XI.6). Disponível em: <https://wdr.unodc.org/wdr2020/en/exsum.html>. Acesso em: 22 Jun. 2021.



AMPLA
EDITORAS

2021



AMPLA
EDITORAS

2021



9 786588 332719