

TOXICOLOGIA

UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

VOLUME III



ORGANIZADORA
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

TOXICOLOGIA

UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

VOLUME III



ORGANIZADORA
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur



2024 - Ampla Editora

Copyright © Ampla Editora

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Ampla Editora

Diagramação: Juliana Ferreira

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



Essa licença permite que outros remixem, adaptem e desenvolvam seu trabalho para fins não comerciais e, embora os novos trabalhos devam ser creditados e não possam ser usados para fins comerciais, os usuários não precisam licenciar esses trabalhos derivados sob os mesmos termos. O conteúdo da obra e sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores e não representam a posição oficial da Ampla Editora. O download e o compartilhamento da obra são permitidos, desde que os autores sejam reconhecidos. Todos os direitos desta edição foram cedidos à Ampla Editora.

ISBN: 978-65-5381-210-9

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-0

Ampla Editora

Campina Grande – PB – Brasil
contato@amplaeditora.com.br
www.amplaeditora.com.br



2024

CONSELHO EDITORIAL

Adilson Tadeu Basquerote – Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Alexander Josef Sá Tobias da Costa – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
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
Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia
Caio Augusto Martins Aires – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
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
Caroline Barbosa Vieira – Universidade Estadual do Rio Grande do Sul
Christiano Henrique Rezende – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande
Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba
Denilson Paulo Souza dos Santos – Universidade Estadual Paulista
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais
Dinara das Graças Carvalho Costa – Universidade Estadual da Paraíba
Diogo Lopes de Oliveira – Universidade Federal de Campina Grande
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
Fábio Ronaldo da Silva – Universidade do Estado da Bahia
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Fredson Pereira da Silva – Universidade Estadual do Ceará
Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará
Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura
Glécia Morgana da Silva Marinho – Pontifícia Universidad Católica Argentina Santa Maria de Buenos Aires (UCA)
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Hugo José Coelho Corrêa de Azevedo – Fundação Oswaldo Cruz
Igor Lima Soares – Universidade Federal do Ceará
Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande
Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso
Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará
Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas
João Henriques 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
Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia
Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador
Lara Luiza Oliveira Amaral – Universidade Estadual de Campinas
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lisiane Silva das Neves – Universidade Federal do Rio Grande
Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal 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 Miguel Silva Vieira – Universidade da Madeira
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 Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa
Marcelo Henrique Torres de Medeiros – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
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
Maria Carolina da Silva Costa – Universidade Federal do Piauí
Maria José de Holanda Leite – Universidade Federal de Alagoas
Marina Magalhães de Morais – Universidade Federal do Amazonas
Mário César de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia
Michele Antunes – Universidade Feevale
Michele Aparecida Cerqueira Rodrigues – Logos University International
Miguel Ysrrael Ramírez-Sánchez – Universidade Autônoma do Estado do México
Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
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
Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos
Ramôn da Silva Santos – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará
Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras
Regina Márcia Soares Cavalcante – Universidade Federal do Piauí
Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
Rubia Katia Azevedo Montenegro – Universidade Estadual Vale do Acaraú
Sabryna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará
Selma Maria da Silva Andrade – Universidade Norte do Paraná
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 R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte



Thiago Sebastião Reis Contarato – Universidade Federal do Rio de Janeiro
Tiago Silveira Machado – Universidade de Pernambuco
Valvenarg Pereira da Silva – Universidade do Estado de Mato Grosso
Vinícius Queiroz Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia
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
William Roslindo Paranhos – Universidade Federal de Santa Catarina
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

2024 - Ampla Editora

Copyright © Ampla Editora

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Ampla Editora

Diagramação: Juliana Ferreira

Catálogo na publicação
Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

T755

Toxicologia: uma abordagem multidisciplinar – Volume III / Organização de Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur. – Campina Grande/PB: Ampla, 2024.

Livro em PDF

ISBN 978-65-5381-210-9

DOI 10.51859/ampla.tam4209-0

1. Toxicologia. 2. Saúde. 3. Farmacologia. 4. Química. I. Bachur, Tatiana Paschoalette Rodrigues. II. Título.

CDD 615.9

Índice para catálogo sistemático

I. Toxicologia

Ampla Editora

Campina Grande – PB – Brasil
contato@amplaeditora.com.br
www.amplaeditora.com.br

PREFÁCIO

Bem-vindo ao livro "Toxicologia: uma abordagem multidisciplinar – Volume III". Este terceiro volume foi concebido para proporcionar uma visão sobre diversos aspectos da Toxicologia, abordando desde os medicamentos mais comuns até as substâncias de abuso, passando pelos perigos ocultos dos acidentes por animais peçonhentos e os desafios da toxicologia ocupacional.

A Toxicologia é uma ciência interdisciplinar que transcende os limites tradicionais, reunindo conhecimentos da medicina, química, biologia, farmacologia, meio ambiente e segurança do trabalho. Neste livro, exploramos algumas dessas áreas, oferecendo ao leitor uma compreensão dos princípios básicos, dos avanços recentes e das aplicações práticas desta ciência.

Nos capítulos sobre toxicologia de medicamentos, examinamos não apenas os benefícios terapêuticos, mas também os riscos associados aos fármacos, incluindo reações adversas, interações medicamentosas e estratégias de monitoramento.

Os capítulos dedicados às drogas de abuso lançam luz sobre um problema global crescente, abordando não apenas os aspectos médicos e biológicos, mas também os sociais e legais dessas substâncias.

Os acidentes por animais peçonhentos, especificamente os acidentes escorpionicos, são discutidos com um enfoque especial nos aspectos clínicos e epidemiológicos, nas medidas preventivas, primeiros socorros e tratamentos emergenciais, refletindo a importância do conhecimento prático em situações críticas.

Por fim, a toxicologia ocupacional examina os desafios enfrentados pelos trabalhadores em diversos ambientes, desde a indústria química, ambientes hospitalares, até os escritórios, enfatizando a necessidade de políticas eficazes de saúde ocupacional e segurança no trabalho.

Este livro é destinado não apenas a estudantes e profissionais da área de saúde, mas também a todos os interessados em entender melhor os efeitos dos agentes tóxicos no organismo humano. Esperamos que esta obra seja uma fonte valiosa de conhecimento e um guia prático para enfrentar os desafios complexos da toxicologia contemporânea.

Boa leitura!

Profa. Dra. Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

*Farmacêutica, Especialista em Vigilância Ambiental
Mestre em Patologia, Doutora em Farmacologia
Docente dos cursos de Medicina da Universidade Estadual do Ceará
e do Centro Universitário Christus*

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - TOXICIDADE OCUPACIONAL DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS PARA OS PROFISSIONAIS QUE TRABALHAM NO CENTRO CIRÚRGICO	10
CAPÍTULO II - DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA EM TRABALHADORES DA INDÚSTRIA DE GÁS NATURAL	20
CAPÍTULO III - INTOXICAÇÃO E ABUSO DO USO DE METFORMINA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	34
CAPÍTULO IV - TOXICIDADE DECORRENTE DO USO PROLONGADO DE SEMAGLUTIDA PARA O CONTROLE DE PESO	43
CAPÍTULO V - EFEITOS HEPATOTÓXICOS DECORRENTES DO USO DE METOTREXATO EM PACIENTES COM PSORÍASE	50
CAPÍTULO VI - INTOXICAÇÃO POR SULFATO DE MAGNÉSIO NA GRAVIDEZ: REVISÃO DE LITERATURA.....	59
CAPÍTULO VII - EXCESSO FAZ MAL: RISCOS DA INTOXICAÇÃO POR VITAMINA D NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA.....	68
CAPÍTULO VIII - EFEITOS TÓXICOS DECORRENTE DO USO CRÔNICO DE CARBONATO DE LÍTIO	77
CAPÍTULO IX - EFEITOS DO USO DE ANABOLIZANTES NA SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA HUMANA.....	87
CAPÍTULO X - MEDICINAL DA CANNABIS NO BRASIL: REGULAMENTAÇÃO JURÍDICA E A ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO EM MEDICAMENTOS À BASE DE CANNABIS.....	96
CAPÍTULO XI - EFEITOS TÓXICOS RELACIONADOS AO USO RECREATIVO DA <i>CANNABIS SATIVA</i>	110
CAPÍTULO XII - EFEITOS TÓXICOS RELACIONADOS AO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS	120
CAPÍTULO XIII - EFEITOS SISTÊMICOS OCASIONADOS POR ACIDENTES ESCORPIÔNICOS EM HUMANOS.....	135

TOXICIDADE OCUPACIONAL DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS PARA OS PROFISSIONAIS QUE TRABALHAM NO CENTRO CIRÚRGICO

OCCUPATIONAL TOXICITY OF INHALED ANESTHETICS FOR PROFESSIONALS WORKING IN THE SURGICAL CENTER

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-1

Camila Barbosa Araújo¹

Camila Dória Mota¹

Ana Luiza Pinheiro Campêlo¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

² Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS e da Universidade Estadual do Ceará - UECE.

RESUMO

O uso de anestésicos inalatórios (AI) em forma líquida nos centros cirúrgicos requer vaporização para inalação, resultando na liberação de resíduos de gases anestésicos no ambiente e expondo os profissionais a potenciais efeitos deletérios a longo prazo. Este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica para investigar os efeitos tóxicos da exposição ocupacional crônica aos AI nos centros cirúrgicos. Uma pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases de dados MEDLINE, LILACS e EMBASE, resultando na inclusão de 10 artigos publicados entre 2019 e 2023. Os principais AI utilizados na prática são o Sevoflurano e Isoflurano, e seus efeitos deletérios são relatados em todos os estudos levantados; o Óxido Nítrico, foi avaliado por ser o terceiro AI mais utilizado, provocando efeitos tóxicos pontuados em diversos estudos. Efeitos deletérios em vários sistemas orgânicos foram relatados, especialmente relacionados ao estresse oxidativo e alterações genéticas. Compreender esses efeitos permite a prevenção de complicações para os profissionais e orienta as melhores práticas para lidar com as consequências da exposição ocupacional aos AI nos centros cirúrgicos.

Palavras-chave: Exposição ocupacional. Centros cirúrgicos. Anestésicos inalatórios. Sevoflurano. Isoflurano. Óxido nítrico.

ABSTRACT

The use of inhalational anesthetics (IA) in liquid form in surgical centers requires vaporization for inhalation, resulting in the release of anesthetic gas residues into the environment and exposing professionals to potential long-term deleterious effects. This study aimed to review the scientific literature to investigate the toxic effects of chronic occupational exposure to AI in surgical centers. A bibliographical search was conducted in the MEDLINE, LILACS and EMBASE databases, resulting in the inclusion of 10 articles published between 2019 and 2023. The main AI used in practice are Sevoflurane and Isoflurane, and their deleterious effects are reported in all studies surveyed. ; Nitric Oxide was evaluated for being the third most used AI, causing toxic effects noted in several studies. Deleterious effects on several organic systems have been reported, especially related to oxidative stress and genetic alterations. Understanding these effects allows the prevention of complications for professionals and guides best practices to deal with the consequences of occupational exposure to AI in surgical centers.

Keywords: Occupational Exposure. Surgicenters. Inhalational anesthetics. Sevoflurane. Isoflurane. Nitric oxide.

1. INTRODUÇÃO

Procedimentos cirúrgicos podem ser necessários para o tratamento de algumas enfermidades e, graças ao desenvolvimento dos anestésicos, é possível realizar os procedimentos com segurança e sem causar dor ao paciente. Uma das opções amplamente utilizadas nos centros cirúrgicos são os anestésicos inalatórios (AI), que incluem duas classes: o Óxido Nítrico e os agentes halogenados, como Isoflurano, Halotano, Enflurano, Esflurano e Sevoflurano (POKHREL; GRADY, 2021).

Os AI possuem apresentação líquida e precisam ser vaporizados em aparelhos especialmente desenvolvidos para este fim antes de ser administrado por inalação: durante a inspiração o paciente recebe a medicação e, ao realizar expiração, a medicação é exalada (KELLER *et al.*, 2023; MASSELINK *et al.*, 2022). Conhecendo o processo de administração da medicação, é possível perceber que os profissionais que trabalham no centro cirúrgico estão expostos indiretamente a medicação, pois existem formas de vazamento, especialmente as relacionadas aos equipamentos como: válvulas, circuito do ventilador, defeitos nos conectores do ventilador; e as relacionadas com a práticas inadequadas como o tipo de material utilizado. O gás que vaza para o ar ambiente é chamado de resíduo de gás anestésico, responsável pela exposição profissional (NORTON *et al.*, 2020).

Williams e colaboradores (2019) e Masselink e colaboradores (2022) descreveram efeitos agudos relacionados com a exposição dos AI como: letargia, cefaleia, irritabilidade, fadiga, náuseas, irritação da mucosa, sonolência e dificuldade na coordenação. No entanto, existe uma preocupação quanto a exposição crônica dos profissionais, uma vez que podem ocorrer efeitos deletérios a longo prazo, como por exemplo danos genéticos. Assim, são descritos diversos efeitos deletérios a longo prazo nos profissionais de saúde que trabalham no centro cirúrgicos expostos de maneira crônica aos AI, como por exemplo: intoxicações, aborto, risco teratogênico, infertilidade, carcinogenicidade, alterações genéticas, renais e hepáticas (REZAEI *et al.*, 2020).

Diante do exposto, o estudo tem como objetivo revisar a literatura científica vigente acerca dos efeitos tóxicos relacionados a exposição ocupacional crônica de AI em profissionais que atuam no centro cirúrgico, a fim de identificar os principais

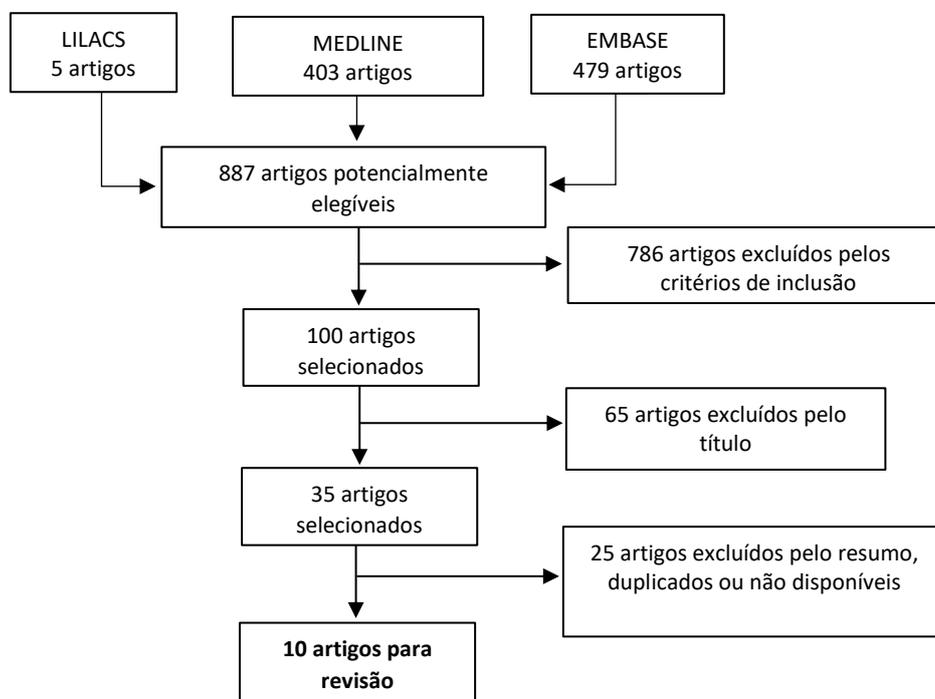
anestésicos utilizados, avaliar tempo de exposição e descrever as diversas alterações crônicas presentes nos profissionais.

2. METODOLOGIA

O presente estudo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, LILACS via Portal BVS e Embase via Portal CAPES, através da utilização dos descritores de cada base: Exposição ocupacional, Sevoflurano, Desflurano, Isoflurano, Enflurano e Halotano para LILACS, Occupational exposure, Sevoflurane, Desflurane, Isoflurane, Enflurane e Halothane para MEDLINE e Occupational drug exposure, Sevoflurane, Desflurane, Isoflurane, Enflurane e Halothane para EMBASE e suas combinações, através dos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos artigos originais e relatos de caso, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre os anos 2019 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo. Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados e os que não estavam disponíveis na íntegra, tendo sido selecionados 10 estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de 10 artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1 e Quadro 2.

Quadro 1 - Quadro referente aos AI estudados, desenho do estudo e tempo de exposição ocupacional a anestésicos inalatórios.

Autor	Anestésicos	Amostra	Tempo de Exposição
AUN <i>et al.</i> , 2021.	Sevoflurano Isoflurano Desflurano	<u>Grupo exposto</u> 53 anestesistas e cirurgiões <u>Grupo Controle</u> 53 profissionais de medicina interna	Pelo menos 3 anos
BRAZ <i>et al.</i> , 2020.	Óxido Nítrico Isoflurano Sevoflurano	<u>Grupo exposto</u> 31 anestesistas <u>Grupo controle</u> 32 residentes de medicina interna	Não informado.
EMARA <i>et al.</i> , 2020.	Sevoflurano	<u>Grupo exposto</u> 120 cirurgiões, auxiliares de operação, anestesistas, auxiliares de anestesistas e enfermeiros <u>Grupo controle</u> 60 indivíduos saudáveis	Não informado.
HUA <i>et al.</i> , 2021.	Sevoflurano	<u>Grupo exposto</u> 68 funcionários centro cirúrgico <u>Grupo controle</u> 82 funcionários não eram do centro cirúrgico	Não informado.
Jl <i>et al.</i> , 2021.	Sevoflurano	<u>Grupo exposto</u> 28 anestesistas <u>Grupo controle</u> 28 residentes de medicina interna	Pelo menos 24 meses
NEGHAB <i>et al.</i> , 2019.	Óxido Nítrico Isoflurano Sevoflurano	<u>Grupo exposto</u> 52 anestesistas, cirurgiões, técnicos e enfermeiros <u>Grupo controle</u> 52 funcionários setor administrativo	Pelo menos 1 ano
NEGHAB <i>et al.</i> , 2020.	Óxido Nítrico Isoflurano Sevoflurano	<u>Grupo exposto</u> 60 funcionários do centro cirúrgico <u>Grupo controle</u> 60 enfermeiros fora do centro cirúrgico	Pelo menos 3 anos
NEGHAB <i>et al.</i> , 2023.	Óxido Nítrico Isoflurano Sevoflurano	<u>Grupo exposto</u> 30 cirurgiões, enfermeiros e técnicos <u>Grupo controle</u> 30 funcionários administrativos e enfermeiros de enfermarias	Pelo menos 3 meses
SHOUROKI <i>et al.</i> , 2019.	Óxido Nítrico Isoflurano Sevoflurano	<u>Grupo exposto</u> 60 cirurgiões, enfermeiros e técnicos <u>Grupo controle</u> 60 enfermeiros da enfermaria	Pelo menos 3 anos
SOUZA <i>et al.</i> , 2021.	Óxido Nítrico Isoflurano Sevoflurano Desflurano	<u>Grupo exposto</u> 30 anestesistas <u>Grupo controle</u> 30 clínicos	Pelo menos 3 anos

Fonte: Autoria própria.

A anestesia geral possibilita realização de procedimentos cirúrgicos de maneira eficiente e segura. Dentre os anestésicos utilizados, destacam-se os anestésicos inalatórios (AI), medicação líquida que é vaporizada através de um equipamento próprio e administrada por inalação utilizando interfaces como máscara facial, máscara laríngea ou tubo endotraqueal. Os principais AI utilizados na prática cirúrgica são o Óxido Nítrico e os gases fluorados como Sevoflurano, Isoflurano e Desflurano (KELLER *et al.*, 2023).

Segundo Kiane e colaboradores (2023), os AI são amplamente utilizados no centro cirúrgico para manutenção da anestesia geral, onde a escolha do gás depende do paciente ser pediátrico ou adulto, assim como as vantagens e as desvantagens de cada um. Dos AI disponíveis, o Sevoflurano e o Isoflurano são os mais utilizados, pois apresentam vantagens como rápida recuperação anestésica, além de alta estabilidade e não serem gases inflamáveis (DEGHANI *et al.*, 2021). O achado condiz com a presente revisão, em que todos os estudos avaliaram os efeitos deletérios tanto do Sevoflurano como do Isoflurano. O Óxido Nítrico também foi bastante estudado pelos artigos desta revisão, sendo o terceiro AI mais utilizado.

Apesar dos benefícios para manutenção da anestesia, os AI são considerados um risco para os profissionais que atuam no centro cirúrgico, pois podem ocorrer o vazamento dos gases anestésicos para a sala cirúrgica (NEGHAB *et al.*, 2019). Segundo Ji *et al.* (2021) e Aun *et al.* (2021), o vazamento gera resíduos dos gases dentro da sala cirúrgica. Apesar da exposição ser em menor quantidade quando comparada com a exposição do paciente que utiliza o AI durante o procedimento cirúrgico, os profissionais são expostos diariamente a pequenas doses durante muitos anos, uma exposição crônica que pode gerar impactos negativos na saúde destes profissionais. O tempo de exposição aos AI foi um ponto importante na inclusão dos profissionais dos estudos, nos quais foram considerados um tempo mínimo de exposição aos AI, variando entre 1 e 3 anos, observando o impacto da exposição crônica.

Anestesiologistas e cirurgiões são os profissionais mais expostos, mas outros profissionais como enfermeiros e técnicos podem ser expostos e, também, apresentam efeitos deletérios relacionados a inalação crônica dos AI (EMARA *et al.*, 2020; AUN *et al.*, 2021). O Quadro 2 sumariza os resultados relacionados à avaliação da toxicidade dos AI nos profissionais expostos no ambiente ocupacional.

Quadro 2 - Quadro referente ao efeito tóxico, avaliação laboratorial e principais resultados obtidos nos exames.

Autor	Toxicidade avaliada	Exames Laboratorial	Resultados
AUN <i>et al.</i> , 2021.	Hepática Neuroendócrina	Alanina transaminase (ALT); Aspartato transaminase (AST); Fosfatase alcalina (ALP); Gamma-glutamilttransferase (GGT); Proteína C reativa; Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); Cortisol; Prolactina	Sem alterações
BRAZ <i>et al.</i> , 2020.	Genético Estresse Oxidativo	Dano genético; Malondialdeído (MDA); 4-hidroxinonenal (HNE); IL-17A; Capacidade de Redução Férrica do Plasma (CRFP) Capacidade antioxidante total (CAT)	↑ Dano genético ↑ IL-17A
EMARA <i>et al.</i> , 2020.	Hepática Hematológica	Hemograma completo; AST, ALT, ALP e GGT; Proteína total sérica; Albumina sérica; Osteopontina sérica	↓ % Hemoglobina ↓ N° Hemácias ↓ % Hematócrito ↓ Volume corpuscular médio ↓ Concentração média de hemoglobina corpuscular ↓ Hemoglobina corpuscular média ↓ Número de plaquetas ↑ AST, ALT, ALP, GGT ↑ Osteopontina sérica ↓ Albumina sérica ↓ Proteína total sérica
HUA <i>et al.</i> , 2021.	Genética Estresse Oxidativo Hematológica Hepática Renal	Superóxido dismutase (SOD); Atividade da glutatona peroxidase ; Malondialdeído (MDA) Análise proteína-H2AX; Hemograma Completo; ALT e AST Colesterol total; Triglicerídeos; Proteína total sérica; Bilirrubina total e direta; Nitrogênio ureico no sangue (NUS); Creatinina; Ácido úrico.	↓ SOD ↑ MDA ↓ Hemoglobina ↓ Linfócitos ↓ Proteína total sérica ↑ Bilirrubina total ↑ Creatinina
JI <i>et al.</i> , 2021.	Hematológica	Citometria de fluxo para apoptose células e ciclo celular; IgA, IgG, IgM	Sem alterações

Autor	Toxicidade avaliada	Exames Laboratorial	Resultados
NEG HAB <i>et al.</i> , 2019.	Hepática Renal	AST, ALT, ALP e GGT; Proteína total sérica Albumina sérica; Bilirrubina total e Bilirrubina direta; NUS Cálcio, Fósforo e Potássio; Alfa-glutationa S transferase (Alfa-GST); Molécula-1 de lesão renal (KIM-1) Creatinina; Amostra urina	↑ AST, ALT, GGT ↑ Alfa-GST ↑ Creatinina ↑ KIM-1 ↑ Cálcio
NEG HAB <i>et al.</i> , 2020.	Genética Estresse Oxidativo	Aberrações cromossômicas (AC); Micronúcleo (MN); MDA; SOD; CAT	↑ AC ↑ MN ↓ TAC e SOD ↑ MDA
NEG HAB <i>et al.</i> , 2023.	Imunológica	Concentrações séricas: Interleucina-4 (IL-4) Citocinas do tipo Th2 Interferon-gama (IFN-γ) Citocinas do tipo Th1; Amostra urina	↑ IFN-γ ↑ IL-4 ↑ IFN-γ/IL-4
SHOUROKI <i>et al.</i> , 2019.	Genética	AC MN Polimorfismo (GSTT1, GSTM1, eGSTP1)	↑ AC ↑ MN ↑ Polimorfismos dos genes GST
SOUZA <i>et al.</i> , 2021.	Genética Estresse Oxidativo	MDA; Metabólitos de óxido nítrico; Antioxidantes lipossolúveis; Dano DNA; CRFP; Proteína C reativa; Interleucinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8 e IL-17A)	Sem alterações

Fonte: Autoria própria.

Os profissionais que trabalham no centro cirúrgico expostos aos AI podem apresentar sintomas agudos como fadiga, cefaleia e tontura. No entanto, a exposição crônica pode levar a alteração hematológicas, renais, neurológicas e genéticas, além do risco de aborto espontâneo, alterações congênitas, infertilidade e câncer (VARUGHESE, AHMED, 2021; DEGHANI *et al.*, 2021).

A toxicidade genética geralmente é avaliada utilizando testes citogenéticos como aberrações cromossômicas (AC) e micronúcleo (MN), pois são capazes de identificar instabilidade cromossômica e diferentes insultos ao material genético. Além disso, o MN é considerado um teste bastante sensível e que pode ser utilizado como um preditor de

risco para desenvolvimento de câncer. Dessa maneira profissionais expostos aos AI podem apresentar aumento de AC, MN e danos no material genético (SHOUROKI *et al.*, 2019; NEGHBAB *et al.*, 2020; BRAZ *et al.*, 2020). Os estudos que avaliaram danos genéticos relacionado aos AI encontraram principalmente aumento do AC e MN, assim como aumento do dano genético (Quadro 2).

O estresse oxidativo é dos mecanismos envolvidos na genotoxicidade dos AI, levando a alterações estruturais no DNA, pois gera a um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a ação das enzimas antioxidantes. O MDA é um biomarcador de peroxidação lipídica, produto do ataque das espécies reativas de oxigênio (ERO) a membrana lipídica das células, já a SOD é um marcador de antioxidase, pois é a enzima que atua contra as ERO. Logo o estresse oxidativo gera um aumento da MDA e redução da SOD dos profissionais que trabalham no centro cirúrgico expostos aos AI (NEGHBAB *et al.*, 2020; HUA *et al.*, 2021). Os estudos incluídos nesta revisão que avaliaram alterações genéticas também verificaram alterações relacionadas com o estresse oxidativo e encontraram uma redução da SOD associada com aumento da MDA; apenas Sousa *et al.* (2021) não encontrou alterações.

Emara *et al.*, (2020) descreve que a exposição aos AI tem efeito hepatotóxico principalmente pela redução do fluxo sanguíneo hepático, com consequente redução da oxigenação e liberação de metabólitos tóxicos. Em relação aos AI, o Sevoflurano é o principal relacionado a alteração hepática, pois é metabolizado pelo citocromo microsomal do fígado. Assim, uma exposição prolongada pode levar ao aumento das concentrações de AST, ALT, GGT e bilirrubina total (HUA *et al.*, 2021). Além das alterações descritas, outros achados relacionados a hepatotoxicidade foram redução de albumina e de proteína total.

As alterações hematológicas podem ser descritas tanto por alterações celulares, como alterações relacionadas ao sistema imunológico. Em relação às alterações imunológicas Neghab *et al.* (2023) relataram um aumento nas concentrações séricas IFN- γ e IL-4. Esse aumento de citocinas é uma resposta imunológica tardia e inadequada, bem como o desequilíbrio pode estar associado ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Já as principais alterações celulares descritas por Emara *et al.* (2020) e Hua *et al.* (2021) foram uma redução da hemoglobina, linfócitos e plaquetas.

As alterações renais foram menos estudadas, mas os achados foram semelhantes, onde houve um aumento da creatinina e da molécula de lesão renal 1 (KIM-1). Ambos são marcadores de lesão renal, sendo KIM-1 um dos marcadores mais específicos para detecção precoce (NEGHAB *et al.*, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos revisados, identificou-se que os principais AI utilizados no centro cirúrgico são o Sevoflurano, o Isoflurano e o Oxido Nítrico, e que o tempo de exposição crônica dos profissionais é um ponto que deve ser levado em consideração, para tomar medidas efetivas para reduzir ao máximo o risco para toda equipe, afinal, quanto maior o tempo de exposição, maior a chance de ocorrerem alterações deletérias. Vários sistemas podem ser afetados pelos AI, no entanto os mais estudados foram os relacionadas ao estresse oxidativo e alterações genéticas.

REFERÊNCIAS

- AUN, Aline G. *et al.* Hepatotoxic and neuroendocrine effects in physicians occupationally exposed to most modern halogenated anesthetics and nitrous oxide. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 81, p. 103515, 2021.
- BRAZ, Mariana G. *et al.* High concentrations of waste anesthetic gases induce genetic damage and inflammation in physicians exposed for three years: a cross sectional study. **Indoor Air**, v. 30, n. 3, p. 512-520, 2020.
- DEHGHA, Fatemeh *et al.* Probabilistic health risk assessment of occupational exposure to isoflurane and sevoflurane in the operating room. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 207, p. 111270, 2021.
- EMARA, Ashraf *et al.* Effect of inhaled waste anaesthetic gas on blood and liver parameters among hospital staff. **Human & Experimental Toxicology**, v. 39, n. 12, p. 1585-1595, 2020.
- HUA, Hai-Xin *et al.* Effects of occupational exposure to waste anesthetic gas on oxidative stress and DNA damage oxidative medicine and cellular longevity. **Hindawi Limited**, v. 2021, p. 1-8, 2021.
- Jl, Zhimin *et al.* Effects of sevoflurane exposure on apoptosis and cell cycle of peripheral blood lymphocytes, and immunologic function. **BMC Anesthesiology**, v. 21, n. 87, p. 1-11, 2021.
- KELLER, Marta *et al.* Occupational exposure to halogenated anaesthetic gases in hospitals: a systematic review of methods and techniques to assess air

concentration levels. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 20, n. 514, p. 1-16, 2023.

MASSELINK, Trent *et al.* Certified registered nurse anesthetists' occupational exposure to inhalational anesthetic agents: a survey of anesthetic gas safety. *BMC Anesthesiology*, v. 22, n. 375, p. 1-8, 2022.

NEG HAB, Masoud *et al.* Toxic responses of the liver and kidneys following occupational exposure to anesthetic gases. *Experimental and Clinical Sciences Journal*, v.19, p. 418-429, 2019.

NEG HAB, Masoud *et al.* Association between genotoxic properties of inhalation anesthetics and oxidative stress biomarkers. *Toxicology and Industrial Health*, v. 36, n. 6, p. 454–466, 2020.

NEG HAB, Masoud *et al.* Immunotoxicity induced by occupational inhalation exposure to waste anesthetic gases: a historical cohort study. *Annals of Medicine & Surgery*, v. 85, p. 2313-2318, 2023.

NORTON, Pedro *et al.* Assessment of anesthetic gases in a central hospital. *Porto Biomed Journal*, v. 5, n. 4, 2020.

POKHREL, Lok; GRADY, Kishs. Risk assessment of occupational exposure to anesthesia Isoflurane in the hospital and veterinary settings. *Science of the Total Environment*, v. 20, n. 783, p. 146894, 2021.

REZAEI, Bareza *et al.* Evaluation of biochemical parameters in operating room staff exposed to radiation and anesthetic gases. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 85, n. 11, p. 5439–5444, 2023.

SHOUROKI, Fatemeh Kargar *et al.* Genotoxicity of inhalational anesthetics and its relationship with the polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and GSTP1 genes. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 26, p. 3530-3541, 2019.

SOUZA, Kátina Meneghetti *et al.* Oxidative stress, DNA damage, inflammation and gene expression in occupationally exposed university hospital anesthesia providers. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, v. 62, n. 2, p. 155-164, 2021.

VARUGHESE, Shane; AHMED, Raza. Environmental and occupational Considerations of Anesthesia: A Narrative Review and Update. *Anesthetic Clinical Pharmacology*, v. 133, n. 4, p. 825, 2021.

WILLIAMS, George *et al.* Evaluation and control of waste anesthetic gas in the postanesthesia care unit within patient and caregiver breathing zones. *Baylor University. Medical Center*, v. 32, n. 1,p. 43-49, 2018.

CAPÍTULO II

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA EM TRABALHADORES DA INDÚSTRIA DE GÁS NATURAL

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN WORKERS IN THE NATURAL GAS INDUSTRY

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-2

Edith Monielyck Mendonça Batista ¹
Camilla Monielyck Mendonça Guimarães ²
Fernando Antonio Madeira Marinho ³

¹ Doutoranda em Clínica Médica. Universidade São Paulo – Campus Ribeirão Preto

² Médica. FEJAL – Fundação Educacional Jayme Altavila

³ Doutorando em Biotecnologia em Saúde pela Universidade Potiguar (UNP) Natal-RN

RESUMO

Exposição ao gás natural e trabalhadores é uma relação preocupante decorrente dos perigos de desencadear doenças ocupacionais ou agravar comorbidades já existentes. Entre elas, destacamos a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Doença crônica e progressiva que limita a vida do paciente. Como objetivos do estudo, pretendeu-se verificar o desenvolvimento de DPOC em trabalhadores expostos ao gás e propor medidas preventivas e de controle. A metodologia utilizada foi uma revisão de literatura com pesquisa bibliográfica sobre DPOC e sua relação de risco ocupacional a trabalhadores de indústrias de gás. Como resultado, foram encontrados estudos associativos dessa condição patológica e o trabalho. Medidas como a implementação de programas de prevenção e a promoção de ambientes de trabalho saudáveis podem reduzir a prevalência de DPOC e modificar de forma positiva prognósticos.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Saúde Do Trabalhador. Gás Natural. Exposição Ocupacional.

ABSTRACT

Exposure to natural gas and workers is a worrying relationship due to the dangers of triggering occupational diseases or aggravating existing comorbidities. Among them, we highlight Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Chronic and progressive disease that limits the patient's life. The objectives of the study were to verify the development of COPD in workers exposed to the gas and to propose preventive and control measures. The methodology used was a literature review with bibliographical research on COPD and its occupational risk relationship for workers in gas industries. As a result, associative studies of this pathological condition and work were found. Measures such as implementing prevention programs and promoting healthy work environments can reduce the prevalence of COPD and positively modify prognoses.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Worker's health. Natural gas, Occupational Exposure.

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença respiratória prevalente que afeta milhões de pessoas no mundo todo. Tem como características sintomas: respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo. Ocorrem por alterações nas vias aéreas e nos alvéolos, frequentemente provocadas pela exposição prolongada a partículas ou gases nocivos (HALBERT et al., 2006)

A fisiopatologia da DPOC é complexa. A doença evolui de maneira crônica e progressiva, resultando da inflamação pulmonar associada à exposição a irritantes como fumaça de tabaco, poluição do ar e agentes ocupacionais (KLIR; SISIRKUMARI, 2019). Esses irritantes causam danos aos tecidos pulmonares, resultando em fibrose, hipersecreção de muco e destruição alveolar, gerando o enfisema (KLIR; SISIRKUMARI, 2019).

Há inflamação pela infiltração de células inflamatórias, como linfócitos, macrófagos e neutrófilos, e pela liberação de mediadores pró-inflamatórios (quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento) (BARNES, 2016). Eles regulam a expressão de genes pró-inflamatórios e promove uma resposta inflamatória crônica (BAKER et al., 2022).

O estresse oxidativo desempenha papel significativo nas alterações associadas à DPOC, inclusive em ex-fumantes. Espécies reativas de oxigênio aumentadas ativam vias inflamatórias e comprometem defesas antiprotease, resultando em danos celulares, senescência e resistência a corticosteroides (STEFANO et al., 2001).

Impactam severamente a qualidade de vida dos pacientes, os sintomas da DPOC. Tosse, produção de escarro e dispneia são prevalentes, com a dispneia sendo um dos principais sintomas, frequentemente exacerbada por atividades físicas, estresse emocional e agentes irritantes ambientais (KANEMITSU et al., 2023; THEANDER et al., 2014). A dispneia limita atividades diárias e compromete a função pulmonar.

Há manifestações extra-pulmonares da DPOC decorrente a inflamação sistêmica que podem desencadear ou agravar doenças (BARNES; CELLI, 2009)

- Insuficiência cardíaca,
- Doença cardíaca isquêmica,
- Osteoporose,

- Câncer de pulmão,
- Anemia normocítica,
- Depressão,
- Diabetes mellitus, entre outras.

A associação de menos atividade física, produção de estresse oxidativo e inflamação sistêmica há interferência na interação com doenças cardiovasculares, resultando em um aumento do risco de eventos cardiovasculares (ONISHI, 2017).

Ainda, a DPOC pode estar associada a alterações no sistema nervoso, como neuropatia periférica, e distúrbios metabólicos, como caquexia (DA SILVA; ZIPPERER, 2013; MALAISE et al., 2023).

Quadro 1. Classificação e tratamento farmacológico da DPOC.

Não exacerbador	Terapia dupla broncodilatadora (LABA + LAMA)			
	Monoterapia broncodilatadora (LABA ou LAMA)			
Gravidade	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
Dispneia (Escala mMRC)	0- 1	2	3	4
Sintomas (CAT)	<10		≥10	
Obstrução (VEF ₁ % Pós-BD)	≥ 80	< 80 ≥ 50	< 50 ≥ 30	< 30
Exacerbações Frequentes (último ano)	Terapia dupla (LABA + LAMA)# Terapia Combinada (LABA + CI) Monoterapia (LAMA)			
≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização				Terapia tripla* Associar Roflumilaste¶* Considerar macrolídeo* ou NAC*
# Primeira linha de tratamento * Caso persistir exacerbando após o tratamento de primeira linha ¶ Indicado em pacientes com DPOC e bronquite crônica				

LABA: β₂-agonista de longa duração; LAMA: anticolinérgico de longa duração; mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; CAT: Teste de Avaliação da DPOC; VEF₁%; VEF₁ em % do predito; BD: broncodilatador; CI: corticoide inalatório; e NAC: N-acetilcisteína

Fonte: FERNANDES et al., 2017

No quadro 1, temos a classificação da DPOC quanto aos seus sintomas e as respectivas sugestões de tratamento. Em outro tópico será discutido mais sobre os tipos de medicamentos.

A DPOC é uma patologia que demanda agravos de ordem crônica e evolução progressiva na saúde dos trabalhadores de indústrias de gás natural, promovendo afastamentos e piora na qualidade de vida. Com intuito de investigar essa relação entre exposição x doença, faz-se necessário conhecer sobre a patologia, analisar o risco ocupacional, e propor medidas preventivas adequadas a serem executadas, com finalidade de oferecer melhorias em políticas públicas inerentes a saúde do trabalhador na prática clínica. A exposição ocupacional a poluentes é um fator de risco modificável, e a implementação dessas medidas podem reduzir substancialmente a incidência e a gravidade da DPOC. Profissionais de saúde devem estar atentos para a rastrear e monitorar os trabalhadores quanto à DPOC relacionada ao trabalho, prevenindo mais riscos para a saúde (DONEY et al., 2014).

2. RISCOS ASSOCIADOS AO GÁS NATURAL

O gás é uma fonte de energia que ao longo do tempo tem sua importância crescente, no Brasil e no mundo, podendo participar em diferentes setores industriais, como os petroquímicos e de transporte/logística. Eficaz e mais limpo que outros combustíveis fósseis, é uma das escolhas alternativas devido reduzir a emissão de gases que provocam o efeito estufa, sendo uma fonte mais sustentável quando comparado aos outros compostos (ABDOUL NASSER et al., 2021; WANG et al., 2022).

Com composição variável de acordo com o local de produção e destinação final, o gás natural é formado por hidrocarbonetos de baixo peso molecular, como metano, etano e propano. O seu principal composto é metano [compõe 70%] (ZHANG, 2024), podendo ou não ser adicionado hidrogênio. Esse fato modifica as suas características quanto combustão e emissões (HUANG et al., 2006).

Apesar das suas vantagens, existem riscos para saúde do ser humano, caso o gás natural seja inalado. Os principais momentos de acidentes ocorrem durante a extração e refino do petróleo e em vazamentos de tubulações ou cilindros de armazenamento. Lam et al., (2006), destacam sua capacidade de gerar efeitos prejudiciais à saúde pulmonar, como a fibrose pulmonar. Yuan et al. (2019) realizaram um estudo que

avaliaram as possíveis consequências após a exposição a nanomateriais à base de carbono e os resultados mostraram que essas substâncias podem gerar a produção de espécies reativas de oxigênio e danos celulares que consequentemente levam a alterações mitocondriais e morte celular.

Ao se avaliar de forma isolada os gases componentes no gás natural, vê-se que o butano (também presente no gás de cozinha/ gás liquefeito de petróleo- GLP) que inalado de forma persistente ou abusiva pode causar asfixia e complicações cardiopulmonares, como a pneumonia por aspiração. Haddad et al. (2021) , destacaram que há uma relação entre a exposição ao butano; pelo dabbing que é ato de fumar o BHO (Butane Hash Oil ou Butane Honey Oil – substância derivada da maconha); com o desenvolvimento de pneumonia de hipersensibilidade.

O mercaptano é um gás a base de enxofre que é adicionado para promover um cheiro ao gás natural que é inodoro. A exposição ao vapor de metilmercaptano tem sido associada a danos oxidativos, incluindo peroxidação lipídica, alterações nos níveis de enzimas antioxidantes no sangue, à redução do pH intracelular, inibição da migração celular e alterações na síntese proteica em células, irritação ocular e comportamento agitado (JIANG et al., 2021; LANCERO; NIU; JOHNSON, 1996; ZENDEHDEL et al., 2022).

Sulfeto de hidrogênio (H₂S) é um contaminante presente no gás natural que deve ser removido para eliminar os seus efeitos prejudiciais. Evitar vazamentos torna-se essencial, pois durante manutenção de uma válvula de gasoduto, por exemplo, pode gerar uma catástrofe ambiental e levar ao óbito inúmeros indivíduos.

O sulfeto de hidrogênio devido a sua toxidez é capaz de irritar os olhos e/ou atuar no sistema nervoso e respiratório dos seres humanos e, dependendo da concentração, pode matar um ser humano em questão de minutos. Quando se respira, o H₂S penetra pelos pulmões e alcança a corrente sanguínea. Rapidamente o sistema de proteção oxida o H₂S, transformando-o em um produto praticamente inócuo na corrente sanguínea. Mas também pode reagir com enzimas essenciais que contêm elementos metálicos, como o cobre, o zinco e o ferro formando sulfetos metálicos, e, consequentemente, acarretando a perda de sensibilidades importantes na vida do homem. Entretanto, à medida que a concentração de H₂S aumenta rapidamente, o organismo não consegue oxidá-lo totalmente, e então, o excesso de H₂S age no centro nervoso do cérebro que comanda a respiração, resultando na paralisação do sistema respiratório. Os pulmões param de trabalhar e a pessoa se asfixia e acaba morrendo. A literatura não é clara sobre os efeitos da exposição controlada de baixas concentrações de sulfeto de hidrogênio, se é cumulativa ou não, e, se os efeitos são completamente reversíveis. A exposição aguda é usualmente rápida e completa e as sequelas resultantes podem ser irreversíveis. (...) Considerando os aspectos extremamente tóxicos

do H₂S, é importante que todo pessoal envolvido no processamento industrial esteja suficientemente informado sobre os riscos apresentados na Tabela 1, bem como esteja adequadamente treinado para, em caso de emergência, prestar a assistência necessária. Além disso, é fundamental que os equipamentos de proteção individual como máscaras com filtros especiais para H₂S e/ou com suprimento portátil de ar (oxigênio) estejam prontamente disponíveis. (MAINIER; VIOLA, 2005, p.615).

Tabela 1 - Efeito do Sulfeto de Hidrogênio nos Seres Humanos

Concentração H ₂ S (ppm)	Tempo de Exposição	Efeito nos Seres Humanos
0,05 - 5	1 min	Detecção do odor característico
10 - 30	6 - 8 h	Irritação dos olhos
50 - 100	30 min - 1h	Conjuntivite, dificuldades de respiração
150 - 200	2 - 15 min	Perda de olfato
250 - 350	2 - 15 min	Irritação dos olhos
350 - 450	2 - 15 min	Inconsciência, convulsão.
500 - 600	2 - 15 min	Distúrbios respiratórios e circulatórios
700 - 1500	0 - 2 min	Colapso, morte

Fonte: MAINIER; VIOLA, 2005

3. TRATAMENTO E GESTÃO DA DPOC

Diante de um paciente com DPOC, o profissional de saúde possui diferentes protocolos terapêuticos, com a utilização de medicamentos, terapias respiratórias e em estágios mais avançados até intervenções cirúrgicas. Todas ações visam levar melhor qualidade de vida aos pacientes e controle da progressão da doença da doença. Na tabela 2, temos as principais classes e seus mecanismos de ação.

Tabela 2: Classes de medicamentos e mecanismo de ação no tratamento da DPOC

Classe de Medicamento	Exemplo de Medicamento	Mecanismo de Ação
Antagonistas dos Receptores de Acetilcolina Muscarínicos de Ação Curta e Longa	Ipratrópio/ Tiotrópio	Antagonistas competitivos dos receptores muscarínicos nos músculos lisos das vias aéreas, prevenindo a broncoconstrição
Beta-2 Agonistas de Ação Curta e Longa	Salbutamol/ Formoterol	Ação direta nos receptores beta-2 adrenérgicos nos músculos lisos das vias aéreas, promovendo a broncodilatação

Classe de Medicamento	Exemplo de Medicamento	Mecanismo de Ação
Corticosteroides Inalatórios	Budesonida	Reduz a inflamação das vias aéreas, ao restringir a proliferação clonal das células Th, inibir o influxo de eosinófilos para o pulmão e os suprarregular os receptores β_2 -adrenérgicos
Inibidor da Fosfodiesterase-4	Roflumilaste	inibição de PDE4, uma enzima principal metabolizadora de adenosina monofosfatase cíclica (cAMP), reduzindo a inflamação sistêmica e pulmonar
Macrolídeos	Azitromicina	Agentes bacteriostáticos

Fonte: Fabbri et al, 2009; Ritter et al, 2019

A associação de budesonida e formoterol é uma conduta terapêutica comum para o tratamento contínuo de pacientes com DPOC sintomáticos, enquanto o brometo de tiotrópio é frequentemente utilizado como tratamento de primeira linha (CAMPOS; MOREIRA LEMOS, 2009).

Quanto ao tratamento não - farmacológico, a fisioterapia vem como intervenção fundamental. Sendo ela respiratória e/ou motora, ajuda a minimizar o impacto da doença na vida diária da pessoa acometida por DPOC. Há uma melhora da função pulmonar, preservação de massa magra e da mobilidade do tórax dos pacientes (TORRI et al., 2017).

Práticas complementares, como meditação e *mindfulness*, permitem cuidados com a saúde mental, que pode estar abalada pelas mudanças que a doença pode gerar no indivíduo. Ocorre diminuição da ansiedade e estresse (MONTEIRO et al., 2019b).

Quanto à DPOC, progride para casos mais avançados, em muitos casos é necessário tratamento cirúrgico, oxigenoterapia e, em certas situações, transplantes. O objetivo é o mesmo dos tratamentos anteriores: aumentar a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes (MARQUES et al., 2022)

A pessoa com DPOC precisa de um cuidado com abordagem multidisciplinar, uma visão holística de seus cuidados, para que a oferta terapêutica seja segura e eficaz (DE SOUZA et al., 2022).

Quadro 2 - Principais medicamentos com as doses e duração de ação

Medicação	Dose, µg (exceto onde indicado)	Duração da ação, h
β₂-agonista de curta duração		
Fenoterol	MDI 100 e 200	4 a 6
Salbutamol	MDI 100,120,200	4 a 6, 12
β₂-agonista de longa duração		
Formoterol	DPI 12	12
Salmeterol	MDI 25 e DPI 50	12
Indacaterol	DPI 150 e 300	24
Olodaterol	SMI 2,5	24
Anticolinérgico de curta duração		
Ipratrópio (brometo)	MDI 20 e 40	6 a 8
Anticolinérgico de longa duração		
Glicopirrônio (brometo)	DPI 50	12 a 24
Tiotrópio	SMI 2,5	24
Umeclidínio (brometo)	DPI 62,5	24
β₂-agonista com anticolinérgico de curta duração		
Fenoterol/ipratrópio	MDI 50/20	6 a 8
Salbutamol/ipratrópio	MDI 120/20	6 a 8
β₂-agonista com anticolinérgico de longa duração		
Formoterol/aclidínio	DPI 12/400	12
Formoterol/glicopirrônio	MDI 9,6/14,4	12
Indacaterol/glicopirrônio	DPI 110/50	12 a 24
Vilanterol/umeclidínio	DPI 25/62,5	24
Olodaterol/tiotrópio	SMI 2,5/2,5	24
β₂-agonista de longa duração com corticoide inalatório		
Formoterol/beclometasona	MDI e DPI 6/100	12
Formoterol/budesonida	DPI 6/200, 12/400 e 12/200 MDI 6/200	12
Formoterol/mometasona	MDI 5/50, 5/100 e 5/200	12
Salmeterol/fluticasona	DPI 5/100, 50/250 e 50/500 MDI 25/50, 25/125 e 25/250	12
Vilanterol/fluticasona	DPI 25/100	24
Inibidor da fosfodiesterase 4		
Roflumilaste	Comprimido, 500 mg	24
Macrolídeo		
Azitromicina	Comprimido ou cápsula, 250 e 500 mg	24
Mucolítico		
N-acetilcisteína	Pó, 200 e 600 mg; xarope, 30 mg/ml; e comprimido, 600 mg	8 a 12

MDI: *metered dose inhaler* (inalador pressurizado); DPI: *dry powder inhaler* (inalador de pó); e SMI: *soft mist inhaler* (inalador formador de névoa).

Fonte: Fernandes et al, 2017

4. IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

A DPOC tem um impacto significativo na vida diária dos trabalhadores, afetando tanto suas limitações físicas quanto seu bem-estar emocional. Estudos, como o de Shackell et al. (2007), destacam que a qualidade do sono causado devido ao DPOC pode impactar níveis do funcionamento físico e emocional, aumentando a ansiedade, a fadiga diurna e prejudicando a capacidade de enfrentamento, a função cognitiva e tolerância ao exercício, levando à desmotivação, redução da atividade e declínio na condição física, resultando em uma qualidade de vida prejudicada.

A qualidade de vida é uma preocupação central para pacientes com DPOC, como evidenciado por Benzo et al. (2022). A presença de comorbidades, como a osteoporose, pode agravar ainda mais as limitações físicas e emocionais dos trabalhadores com DPOC. A ansiedade e a depressão são comorbidades importantes em pacientes com DPOC, conforme discutido por Miravittles e Ribera (2017), e seus efeitos negativos na mortalidade, taxas de exacerbação, tempo de internação hospitalar, qualidade de vida e estado funcional são cada vez mais reconhecidos. Além disso, a dor crônica associada ao DPOC pode impactar adversamente a função cognitiva, levando à ansiedade e à depressão, resultando em maior comprometimento na tolerância ao exercício, na atividade física e nas atividades da vida diária, conforme planejado por Tanaka; Okita; Kozu (2022).

A continuidade do cuidado e das intervenções não farmacológicas, como a reabilitação pulmonar, pode melhorar a qualidade de vida e o funcionamento dos pacientes com DPOC (LOUVARIS; VOGIATZIS, 2015; PYSZORA; LEWKO, 2022). Além disso, a tele-reabilitação e o suporte de equipes multidisciplinares, como enfermeiros e assistentes sociais, podem ter um impacto positivo (BEKELMAN, 2024).

5. PREVENÇÃO E CONTROLE DE RISCOS

Os esforços para evitar a DPOC relacionado ao gás natural em trabalhadores implicam em medidas preventivas e de controle. A importância da prevenção da DPOC é ressaltada em estudos como Mirza et al., (2018); Rabe et al., (2007) que destacaram que a DPOC ocupacional pode ser facilmente evitada reduzindo a exposição a partículas nocivas, bem como a gases irritantes – cujos perpetradores incluem o gás natural. A

seguir, são apresentados alguns esquemas táticos para diminuir as ocorrências de DPOC provocadas pelo gás natural:

1. Minimizar o contato com gases nocivos, como não permanecer em contato por longas horas e arejar adequadamente os ambientes de trabalho para diminuir a inalação.

2. Ao trabalhar em áreas onde o contato com gás natural não pode ser evitado, certificar-se de usar equipamento de proteção individual (EPI), incluindo máscaras de proteção respiratória eficazes.

3. Estar atento à qualidade do ar – sendo necessário realizar o monitoramento da qualidade do ar.

4. Promoção da saúde respiratória: sugere-se que a promoção da cessação do tabagismo e a aquisição de um estilo de vida saudável - que inclua exercício físico regular e ajudem no aumento da saúde cardiovascular e pulmonar, reduzindo assim a probabilidade de ocorrência de DPOC.

5. Conduzir análises de risco usando métodos como Rede Bayesiana Difusa com Modelo o Bow-Tie para prevenir e reduzir potenciais acidentes.

O método Bow-tie é induzido pela combinação do método de análise da árvore de falhas e da árvore de eventos. Com este método é apresentado todo o processo do incidente, incluindo causas do acidente, ocorrência do acidente, prevenção, controle e consequências. O método tradicional de análise Bow-tie utiliza apenas o diagrama para descrever o processo do acidente e fazer algumas análises qualitativas relevantes (...). A rede bayesiana, também conhecida como rede de confiabilidade bayesiana, é uma técnica probabilística baseada na teoria dos grafos e na teoria das probabilidades. Numa rede Bayesiana, cada nó representa um elemento de informação. A aresta direcionada entre os nós indica o grau de associação entre os elementos de informação. Através de um gráfico acíclico direcionado, o relacionamento e a extensão da influência entre vários elementos de uma estrutura de rede podem ser representados intuitivamente. Nas redes bayesianas, os nós sem nenhuma seta de entrada são chamados de nós raiz, que possuem distribuição de probabilidade a priori. Outros nós são chamados de nós folha. Os nós para os quais a seta aponta são chamados de nós filhos, e os nós de origem da seta são chamados de nós pais. Cada nó filho tem uma distribuição de probabilidade condicional (ou função) na condição dos nós pais (SHAN; LIU; SUN, 2017, p.2-3).

6. Reforçar a monitorização da composição do gás e do estado do equipamento para evitar explosões acidentais de gás.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adoção de medidas de segurança e prevenção possibilita evitar/minimizar o desenvolvimento de DPOC ocupacional relacionado à inalação de gás natural. Ações de conscientização para que todos os trabalhadores entendam os riscos da exposição desse gás são essenciais.

A educação em saúde e treinamentos de segurança permitem também o autocuidado dos trabalhadores. Estes podem identificar os sintomas iniciais da DPOC - tosse crônica, dispneia e produção de muco -, possibilitando um diagnóstico precoce e criação de ações assertivas.

A utilização correta de EPI, somada a uma ventilação adequada - sistemas de arejamento inteligente - e uso de novas tecnologias de purificação do ar nos locais de trabalho, podem reduzir a exposição a agentes nocivos, minimizando o risco de desenvolvimento de doenças pulmonares ocupacionais. Soma-se também a manutenção periódica dos gasodutos, métodos avançados de causalidade de acidentes e monitoramento de vazamentos como formas de evitar acidentes do trabalho.

REFERÊNCIAS

- ABDOUL NASSER, A. H. et al. Mitigation of Risks Associated With Gas Pipeline Failure by Using Quantitative Risk Management Approach: A Descriptive Study on Gas Industry. **Journal of Marine Science and Engineering**, 2021.
- BAKER, J. et al. IL-36 Receptor Agonist and Antagonist Imbalance Drives Neutrophilic Inflammation in COPD. **Jci Insight**, 2022.
- BARNES, P. J. Inflammatory Mechanisms in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2016.
- BARNES, P. J.; CELLI, B. R. Systemic Manifestations and Comorbidities of COPD. **European Respiratory Journal**, 2009.
- BEKELMAN, D. B. Nurse and Social Worker Palliative Telecare Team and Quality of Life in Patients With COPD, Heart Failure, or Interstitial Lung Disease. **Jama**, 2024.
- BENZO, R. et al. Promoting Chronic Obstructive Pulmonary Disease Wellness Through Remote Monitoring and Health Coaching: A Clinical Trial. **Annals of the American Thoracic Society**, 2022.
- CAMPOS, H. S.; MOREIRA LEMOS, A. C. A Asma E a DPOC Na Visão Do Pneumologista. **Jornal Brasileiro De Pneumologia**, 2009.

- DA SILVA, H. E.; ZIPPERER, A. A Correlação Entre O Desempenho Físico Funcional De Membros Inferiores E a Gravidade Da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Fisioterapia Em Movimento**, 2013.
- DE SOUZA, A. S. et al. Exercício Físico No Tratamento De Pacientes Com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Quais Os Benefícios? **Revista Brasileira De Fisiologia Do Exercício**, 2022.
- DONEY, B. et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Working Adults Aged 40 to 70 Years. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, 2014.
- Fabbri LM et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. **Lancet** 2009 Aug 29;374(9691):695-703
- FERNANDES, FLA. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. **J Bras Pneumol**. 2017;43(4):290-301
- HADDAD, I. et al. Dabbing-Induced Hypersensitivity Pneumonitis. **Cureus**, 2021.
- HALBERT, R. J. et al. Global Burden of COPD: Systematic Review and Meta-Analysis. **European Respiratory Journal**, 2006.
- HUANG, Z. et al. Experimental Study on Engine Performance and Emissions for an Engine Fueled With Natural Gas-Hydrogen Mixtures. **Energy & Fuels**, 2006.
- JIANG, L. et al. Lung Tissue Inflammatory Response and Pneumonocyte Apoptosis of Sprague-Dawley Rats After a 30-Day Exposure in Methyl Mercaptan Vapor. **Journal of the Air & Waste Management Association**, 2021.
- KANEMITSU, Y. et al. Decreased Capsaicin Cough Reflex Sensitivity Predicts Hospitalisation Due to COPD. **BMJ Open Respiratory Research**, 2023.
- KLIR, J.; SISIRKUMARI, V. Smoking Tobacco Mixed With Marijuana and Development and Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Clinical Reviews & Cases**, 2019.
- LAM, C. C. et al. A Review of Carbon Nanotube Toxicity and Assessment of Potential Occupational and Environmental Health Risks. **Critical Reviews in Toxicology**, 2006.
- LANCERO, H.; NIU, J.; JOHNSON, P. W. Exposure of Periodontal Ligament Cells to Methyl Mercaptan Reduces Intracellular pH and Inhibits Cell Migration. **Journal of Dental Research**, 1996.
- LOUVARIS, Z.; VOGIATZIS, I. Physiological Basis of Cardiopulmonary Rehabilitation in Patients With Lung or Heart Disease. **Breathe**, 2015.

- MAINIER, F. B.; VIOLA, E. D. M. **O SULFETO DE HIDROGÊNIO (H₂S) E O MEIO AMBIENTE 2-ORIGEM DO SULFETO DE HIDROGÊNIO 2.1-Fontes naturais.** [s.l: s.n.].
- MALAISE, O. et al. Lung Function Impairment, Associating Hyperinflation With Impaired Diffusion Capacity and Transfer Coefficient, Is a Risk Factor for Hip Osteoporosis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of Clinical Medicine**, 2023.
- MARQUES, G. Á. et al. Tratamentos Utilizados Por Portadores De DPOC No Brasil: Pesquisa Nacional De Saúde, 2013. **Revista De Saúde Pública**, 2022.
- MIRAVITLLES, M.; RIBERA, A. Understanding the Impact of Symptoms on the Burden of COPD. **Respiratory Research**, 2017.
- MIRZA, S. et al. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. **Mayo Clinic Proceedings**, 2018.
- MONTEIRO, J. G. et al. Mindfulness E Meditação: Práticas Complementares Ao Tratamento Do Paciente Com DPOC. **Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences**, 2019.
- ONISHI, K. Total Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease. **Journal of Cardiology**, 2017.
- PYSZORA, A.; LEWKO, A. Non-Pharmacological Management in Palliative Care for Patients With Advanced COPD. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, 2022.
- RABE, K. F. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 2007.
- RITTER, J M et al. Rang & Dale's pharmacology.** 9. ed. Amsterdam: Elsevier, 2019
- SHACKELL, B. S. et al. 'Am I Going to See the Next Morning?' a Qualitative Study of Patients' Perspectives of Sleep in COPD. **Primary Care Respiratory Journal**, 2007.
- SHAN, X.; LIU, K.; SUN, P.-L. Risk Analysis on Leakage Failure of Natural Gas Pipelines by Fuzzy Bayesian Network with a Bow-Tie Model. **Scientific Programming**, v. 2017, p. 1–11, 21 fev. 2017.
- STEFANO, A. DI et al. Decreased T Lymphocyte Infiltration in Bronchial Biopsies of Subjects With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Clinical & Experimental Allergy**, 2001.
- TANAKA, T.; OKITA, M.; KOZU, R. Clinical and Psychological Impact of Chronic Pain in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, 2022.
- THEANDER, K. et al. Symptoms and Impact of Symptoms on Function and Health in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure

in Primary Health Care. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, 2014.

TORRI, B. G. et al. O Método Pilates Melhora a Função Pulmonar E a Mobilidade Torácica De Pacientes Com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Fisioterapia Brasil**, 2017.

WANG, F. et al. Experimental Study on Power Generation Plant of a 1 kW Small-scale Organic Rankine Cycle System Using R290. **Energy Science & Engineering**, 2022.

YUAN, X. et al. Cellular Toxicity and Immunological Effects of Carbon-Based Nanomaterials. **Particle and Fibre Toxicology**, 2019.

ZENDEHDEL, R. et al. The Oxidative Stress of Mercaptan Odorant Due to Occupational Exposure: Adverse Effects on the Cholinergic System. **Iranian Journal of Toxicology**, 2022.

ZHANG, L. Geochemical Characteristics and Origin of Sinian-Cambrian Natural Gas in Penglai Gas Area, Sichuan Basin. **Acs Omega**, 2024.

CAPÍTULO III

INTOXICAÇÃO E ABUSO DO USO DE METFORMINA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

INTOXICATION AND ABUSE OF METFORMIN USE: AN INTEGRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-3

Carolina Izabela Santos Avelar ¹

Lara Torres Faioli Ribeiro ²

Rhuann Alves Silva ³

Samia Milan Simões ⁴

¹ Graduanda em Medicina. Universidade de Itaúna – UIT

² Graduanda em Medicina. Universidade de Itaúna – UIT

³ Graduando em Medicina. Universidade de Itaúna – UIT

⁴ Graduanda em Medicina. Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal -Uniderp

RESUMO

O diabetes mellitus é um problema de saúde pública crescente no Brasil e no mundo, com um aumento superior a 60% entre 2006 e 2018 no país, sendo o diabetes tipo 2 (DM2) o mais prevalente. Seu tratamento comumente envolve o uso de antidiabéticos orais, sendo a metformina o medicamento mais utilizado, especialmente entre idosos, graças à sua eficácia e segurança. No entanto, existe a possibilidade de ocorrência de intoxicação devido ao abuso e/ou uso incorreto deste medicamento, que, mesmo que raras, são potencialmente fatais, com uma taxa de mortalidade entre 30% e 50%. A ampla disponibilidade e acessibilidade da metformina favorecem a automedicação e o uso indevido, levando a intoxicação. A acidose láctica é o principal sintoma da intoxicação, manifestando-se de forma aguda com taquipneia, dor abdominal, sonolência e, em casos graves, coma. Possui um prognóstico dependente do mecanismo subjacente, sendo favorável quando causada pela acumulação da metformina e desfavorável quando ocasionada por hipóxia grave ou má perfusão tecidual. Portanto, o diagnóstico precoce, por meio da detecção de elevação dos níveis séricos de lactato em conjunto com o uso de metformina, e o tratamento adequado com a correção da acidose, aceleração do metabolismo do lactato, a eliminação da metformina e o tratamento adequado da doença subjacente, são essenciais para garantir resultados positivos.

Palavras-chave: Toxicidade. Medicação. Diabetes. Ácido láctica.

ABSTRACT

Diabetes mellitus has emerged as a growing public health issue in Brazil and worldwide, with an incidence surpassing 60% between 2006 and 2018 in Brazil, with type 2 diabetes (T2D) being the most prevalent. Treatment commonly involves oral antidiabetic drugs, with metformin being the most widely used medication, especially among older adults, due to its efficacy and safety profile. However, the potential for intoxication due to misuse and/or incorrect use of this drug exists, and while rare, can be life-threatening, with a mortality rate ranging from 30% to 50%. The widespread availability and affordability of metformin contribute to self-medication and inappropriate use, leading to intoxication. Lactic acidosis is the primary symptom of intoxication, manifesting acutely with tachypnea, abdominal pain, somnolence, and in severe cases, coma. The prognosis depends on the underlying mechanism, being favorable when caused by metformin accumulation and unfavorable when caused by severe hypoxia or tissue hypoperfusion. Therefore, early diagnosis through the detection of elevated serum lactate levels in conjunction with metformin use and appropriate treatment with correction of acidosis, acceleration of lactate metabolism, metformin elimination, and management of the underlying condition are essential for ensuring positive outcomes.

Keywords: Toxicity. Medication. Diabetes. Lactic acidosis.

1. INTRODUÇÃO

A metformina é um dos medicamentos mais amplamente utilizados para o tratamento de diabetes tipo 2 em todo o mundo, devido à sua eficácia na redução dos níveis de glicose no sangue e na melhoria da sensibilidade à insulina. Desde a sua introdução como tratamento para diabetes na década de 1950, a metformina tem sido considerada segura e eficaz para o manejo a longo prazo da doença (Scarpello et al., 2008). Além disso, seus benefícios têm sido explorados em outras condições, como a síndrome dos ovários policísticos, potencializando seu papel na prática clínica (Rojas; Gomes, 2013).

Apesar de sua ampla utilização, casos de intoxicação e abuso da metformina têm sido relatados, levantando questões sobre a segurança do medicamento em situações de uso inadequado ou não regulamentado. A metformina é amplamente disponível e acessível, o que pode levar a situações de automedicação, uso indevido ou mesmo tentativas de suicídio com o medicamento. A overdose de metformina é uma emergência médica potencialmente fatal e está associada a complicações como acidose láctica, hipoglicemia e distúrbios gastrointestinais (Dyatlova et al., 2022).

A acidose láctica é a complicação mais grave associada à intoxicação por metformina e pode resultar em falência de múltiplos órgãos, levando a uma alta taxa de mortalidade se não for tratada prontamente. Os pacientes com insuficiência renal estão particularmente em risco, pois a metformina é excretada principalmente pelos rins e a disfunção renal pode levar a níveis tóxicos do medicamento no sangue (Wong et al., 2021).

Outro desafio associado ao abuso de metformina é a falta de conscientização sobre os riscos entre a população em geral e até mesmo entre alguns profissionais de saúde. Isso pode levar a uma abordagem inadequada ou retardada no manejo de casos de intoxicação (Eppenga et al., 2014). Por fim, é importante destacar que a overdose de metformina pode estar associada a comportamentos autodestrutivos ou a um histórico de abuso de substâncias, tornando a avaliação psicológica uma parte crítica do manejo de tais pacientes (Kongkaew et al., 2013).

Diante deste cenário, a compreensão aprofundada das manifestações clínicas, dos fatores de risco e das estratégias de tratamento para intoxicação por metformina é

essencial para os profissionais de saúde. O manejo adequado desses casos pode reduzir a morbimortalidade associada ao uso inadequado do medicamento, melhorando assim os resultados para os pacientes e reduzindo os custos associados ao tratamento de complicações graves. Este trabalho busca fornecer uma visão abrangente sobre a intoxicação e o abuso da metformina, oferecendo insights valiosos para profissionais de saúde em suas práticas clínicas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. EPIDEMIOLOGIA

O diabetes é um reconhecido problema de saúde pública no Brasil e no mundo, com um aumento de mais de 60% entre 2006 e 2018 no país. Sendo que as estimativas evidenciam que o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é o mais prevalente (Oliveira et al., 2021).

Para o tratamento da DM2, há um predomínio da utilização de antidiabéticos orais, sendo que, dentre a população mais idosa, o uso de apenas metformina é autorreferido por 37,9% dos pacientes (Oliveira et al., 2021).

2.1.1. Incidência de intoxicação por metformina

A acidose láctica associada à metformina (conhecida como MALA, de acordo com o termo em inglês Metformin-Associated Lactic Acidosis) é uma complicação clínica rara, porém potencialmente fatal, com uma taxa de mortalidade que varia entre 30% e 50%. Estima-se que a incidência dessa condição seja de < 1 - 9 casos/ 100.000 em cada 5 casos por 100.000 pacientes-ano, mas pode chegar a até 30 casos por 100.000 pacientes-ano (Maia et al., 2017; Kuno et al., 2023).

Devido a relatos frequentemente imprecisos sobre dosagens em casos de overdose, não está claro qual é a dose mínima de metformina que leva à toxicidade. O clínico deve ter um alto índice de suspeita de toxicidade em crianças que ingerem mais de um ou dois comprimidos, em qualquer pessoa que se apresente com overdose intencional e em pacientes com comorbidades como doença renal aguda ou crônica, doença hepática ou insuficiência cardíaca (Chu et al., 2023).

2.2. FISIOPATOLOGIA

A eliminação da metformina ocorre principalmente pelos rins, o que sugere cautela em sua utilização em pacientes com comprometimento renal. Concentrações elevadas de metformina no plasma podem resultar em acidose láctica grave. Embora rara, a acidose láctica associada à metformina (MALA) é uma condição potencialmente fatal. A acidose láctica associada à metformina é uma condição potencialmente fatal que geralmente ocorre em pacientes que recebem metformina fora de suas indicações ou quando há uma doença subjacente (insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência respiratória, disfunção hepática, sepse ou desidratação grave) que precipita uma lesão renal aguda e resulta em uma overdose acidental. A maioria dos pacientes com MALA grave apresenta lesão renal aguda ou sepse grave, frequentemente desencadeadas por situações que levam à depleção de volume e medicamentos que interferem na auto-regulação da hemodinâmica renal, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e anti-inflamatórios não esteroides (Maia et al., 2017).

O mecanismo bioquímico ainda não está plenamente elucidado, embora sugira-se que a metformina possa influenciar o metabolismo oxidativo mitocondrial potencialmente aumentando a produção de ácido láctico ao nível intestinal (Figueiredo et al., 2014). Algumas pesquisas apontam que a metformina pode exercer efeitos supressores sobre a gliconeogênese, possivelmente através da inibição de uma isoforma específica da enzima glicerofosfato desidrogenase (mGPD) localizada nas mitocôndrias. Esta enzima desempenha um papel na conversão do glicerofosfato em di-hidroxiacetona fosfato, o que limitaria a contribuição do glicerol para a via gliconeogênica. Ademais, a inibição da mGPD pode resultar na acumulação de NADH citoplasmático e na redução da conversão de lactato em piruvato, restringindo, por conseguinte, a contribuição do lactato para a gliconeogênese hepática. O excesso de glicerol e lactato então se difunde na corrente sanguínea (Wexler et al., 2024). Apesar de a hipóxia tecidual e a instabilidade hemodinâmica associadas à overdose grave de metformina poderem induzir um aumento na produção de ácido láctico, é mais comum que a acidose láctica resulte de desequilíbrios na eliminação do que da produção exacerbada (Maia et al., 2017).

2.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Clinicamente, a MALA desenvolve-se de forma abrupta e pode ser acompanhada por aumento da frequência respiratória, dor abdominal, sonolência e, em casos graves, coma. (Jacobina et al., 2022). Pela gasometria de sangue arterial, caracteriza-se por uma diminuição primária de HCO_3^- e compensação respiratória com diminuição de PaCO_2 , com elevação dos níveis séricos de lactatos ($> 4\text{-}5$ mEq/L) e aumento do anion gap (Figueiredo et al., 2014).

2.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é identificado pela elevação da concentração sérica de lactato em conjunto com o uso de metformina. Neste processo, a prioridade é determinar a presença de acidose láctica e possíveis doenças precipitantes. Concentrações extremamente elevadas de lactato sugerem que a metformina está contribuindo para a apresentação clínica. Um estudo retrospectivo de pacientes atendidos no pronto socorro com suspeita de acidose láctica induzida por sepse mostrou que aqueles com MALA apresentavam concentrações de lactato significativamente mais altas do que outros casos. Além disso, a combinação de lactato $> 8,4$ mmol/L, creatinina $> 2,9$ mg/dL e histórico de uso de metformina teve uma alta especificidade de diagnóstico para MALA em pacientes com suspeita de acidose láctica induzida por sepse (Vecchio et al., 2014).

Diante dessa hipótese diagnóstica, os profissionais de saúde devem buscar informações detalhadas sobre a quantidade ingerida de metformina, substâncias administradas e o eventual uso de outros medicamentos antidiabéticos. Na avaliação de pacientes em estado agudo de intoxicação, recomenda-se a realização dos seguintes exames: glicemia capilar, para descartar hipoglicemia (especialmente quando há suspeita de toxicidade por metformina ou em pacientes diagnosticados com diabetes); análise dos níveis de acetaminofeno e salicilato, para identificar possíveis coadministração destes fármacos; realização de eletrocardiograma para detectar anormalidades no sistema de condução cardíaco (sobretudo se houver impacto nos intervalos QRS ou QTc); teste de gravidez em mulheres em idade fértil; gasometria arterial ou venosa para uma análise detalhada do equilíbrio ácido-base; exames básicos para avaliar os níveis de bicarbonato; avaliação da função renal; e dosagem do lactato sérico para confirmar a presença de acidose láctica (Chu et al., 2023).

2.5. TRATAMENTO

A intoxicação por metformina em pacientes portadores de diabetes mellitus é uma condição grave que requer atenção especial devido aos seus potenciais efeitos adversos. Vários estudos têm explorado o prognóstico e o tratamento dessa intoxicação para melhor compreensão e manejo clínico adequado. Sendo que, dos pacientes intoxicados com quadro metabólico de MALA, cerca de 80% terão que ser submetidos à hemodiálise (Kuna et al., 2023).

A abordagem terapêutica atual da MALA envolve a correção da acidose, a aceleração do metabolismo do lactato, a eliminação da metformina e o tratamento da doença subjacente. O tratamento consiste então em manter as funções vitais com suporte ventilatório e vasopressor, administrar carvão ativado (100g por via oral na primeira hora) nos casos de intoxicação por metformina e, ocasionalmente, infundir bicarbonato de sódio (se $\text{pH} < 7,15$) (Maia et al., 2017).

As técnicas de suporte renal, como a hemodiálise intermitente e as técnicas contínuas, são aplicadas para tratar casos de MALA com sucesso quando iniciadas precocemente. Essas técnicas ajudam a restabelecer o equilíbrio ácido-base e a compensação metabólica, principalmente pela eliminação da metformina, o que contribui para a recuperação do volume sanguíneo e o aumento do fluxo sanguíneo nos rins. Além disso, a remoção simultânea de lactato por difusão, embora em pequena quantidade (cerca de 3%), também parece auxiliar na correção da acidose. No entanto, a utilização de técnicas dialíticas na MALA não é amplamente aceita pela comunidade científica devido à escassez de estudos robustos que comprovem sua eficácia (Maia et al., 2017).

Considerando a distribuição principalmente intracelular da metformina, é provável que pacientes com MALA necessitem de períodos mais longos de técnicas de substituição renal para eliminar completamente a metformina do compartimento intracelular. No entanto, a maioria dos pacientes apresenta normalização do equilíbrio ácido-base nas primeiras 24 horas da diálise. Portanto, é possível especular que a rápida correção da acidose não está relacionada apenas à eliminação total da metformina do espaço intracelular, mas também à remoção do lactato (Maia et al., 2017).

O Grupo de Trabalho de Tratamentos Extracorpóreos (EXTRIP - Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup), um grupo multidisciplinar e com representação

internacional, concluiu que a metformina é moderadamente dialisável (nível C de evidência) e faz as seguintes recomendações para indicação do tratamento extracorpóreo na presença de intoxicação: concentração sérica de lactato superior a 20 mmol/L, pH menor ou igual a 7,0, choque, falha nas medidas de suporte padrão e redução do nível de consciência e presença de comorbidades como função renal prejudicada. Sendo que o tratamento extracorpóreo deve ser continuado até que a concentração de lactato seja inferior a 3 mmol/L e o pH superior a 7,35 mmol/L (Calello et al., 2015).

O prognóstico da acidose láctica varia de acordo com o mecanismo subjacente e sua capacidade de reversão. Em casos onde a acidose láctica é causada pela acumulação de metformina, a diálise pode remover eficazmente a substância tóxica e o prognóstico é favorável. No entanto, a situação se torna mais complexa e menos passível de reversão quando a acidose láctica é principalmente causada por hipóxia grave ou má perfusão tecidual (Figueiredo et al., 2014).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A abordagem dos riscos associados à intoxicação por metformina revela a importância de uma visão holística da segurança deste medicamento. Embora amplamente prescrita e reconhecida por sua eficácia no tratamento do diabetes tipo 2, a metformina apresenta desafios significativos quando seu uso é inadequado ou abusivo. A disponibilidade facilitada desse fármaco pode levar à automedicação e ao uso incorreto, aumentando o potencial de intoxicação. Embora a ocorrência de intoxicação por metformina seja considerada rara, sua gravidade e os potenciais desfechos fatais requerem uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde.

É crucial que médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde estejam cientes dos sinais e sintomas que podem indicar intoxicação por metformina. Essa conscientização pode levar a diagnósticos precoces e intervenções terapêuticas oportunas, reduzindo assim o risco de complicações graves. O reconhecimento dos fatores de risco, como a presença de comorbidades ou o uso de doses elevadas de metformina, é fundamental para uma abordagem eficaz no manejo desses casos.

Além disso, a educação dos pacientes sobre o uso apropriado da metformina e os possíveis perigos da automedicação pode desempenhar um papel crucial na

prevenção da intoxicação. Estratégias de comunicação claras e acessíveis podem ajudar a informar os pacientes sobre os riscos associados ao uso inadequado de medicamentos, incentivando a busca por orientação médica quando necessário. No entanto, é importante reconhecer que intervenções em nível comunitário e abordagens multidisciplinares podem ajudar a promover o uso seguro e responsável da medicação.

Em última análise, este trabalho busca fornecer uma visão abrangente sobre o tema da intoxicação e abuso do uso de metformina, oferecendo insights valiosos para profissionais de saúde em suas práticas clínicas. A compreensão dos riscos e das melhores práticas de manejo pode contribuir significativamente para a melhoria dos resultados para os pacientes e a redução do impacto negativo dessa condição na saúde pública.

REFERÊNCIAS

- CALELLO, Diane P. et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the extracorporeal treatments in poisoning workgroup. **Critical care medicine**, v. 43, n. 8, p. 1716-1730, 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/2015/08000/extracorporeal_treatment_for_metformin_poisoning_21.aspx . Acesso em: 10 março. 2024.
- CHU, Jason; STOLBACH, Andrew. Metformina: Intoxicação. **UP TO DATE**. set. 2023. Disponível em: https://sso.uptodate.com/contents/metformin-poisoning?search=metformina%20mecanismo%20de%20a%C3%A7%C3%A3o&topicRef=1809&source=related_link#H4. Acesso em: 20 março. 2024.
- DYATLOVA, Nataliia et al. Metformin Associated Lactic Acidosis (MALA). 2022. Disponível em: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk580485>. Acesso em: 7 maio. 2024.
- EPPENGA, Willemijn L. et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. **Diabetes care**, v. 37, n. 8, p. 2218-2224, 2014. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/37/8/2218/29605/Risk-of-Lactic-Acidosis-or-Elevated-Lactate>. Acesso em: 20 março. 2024.
- FIGUEIREDO, A. et al. Acidose Láctica Associada a Metformina: Um Estudo Retrospectivo. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 9, n. 3, p. 112-115, 2014. Disponível em: <https://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-9-n%C2%BA-3-Setembro-2014-Artigo-Original-p%C3%A1gs-112-115.pdf> . Acesso em: 9 maio. 2024.
- JACOBINA, Lázaro Pereira et al. Acidose Láctica induzida por metformina: relato de caso. **Brasília Med**, v. 59, p. 1-4, 2022. Disponível em:

<https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v59a273.pdf> . Acesso em: 10 março. 2024.

KUNO, Hideaki et al. Severe lactic acidosis with euglycemic diabetic ketoacidosis due to metformin overdose. **CEN Case Reports**, v. 12, n. 4, p. 408-412, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10620342/> . Acesso em: 10 março. 2024.

MAIA, Raquel; ORNELAS, Énia; CARVALHO, Ramiro. Acidose láctica associada à metformina - a hemodiálise está indicada? **Revista Clínica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**, v. 5, n. 1/2, p. 35-37, 2017. Disponível em: <https://revistaclinica.hff.min-saude.pt/index.php/rhff/article/viewFile/238/133>. Acesso em: 10 março. 2024.

OLIVEIRA, Rinaldo Eduardo Machado de et al. Uso e acesso aos medicamentos para o diabetes mellitus tipo 2 em idosos: um estudo de base populacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 5081-5088, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/gmzmXFKSYHVB7xbnc8kNWMh/> . Acesso em: 9 maio. 2024.

ROJAS, Lilian Beatriz Aguayo; GOMES, Marilia Brito. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 5, p. 1-15, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/1758-5996-5-6>. Acesso em: 20 março. 2024.

SCARPELLO, John HB; HOWLETT, Harry CS. Metformin therapy and clinical uses. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 5, n. 3, p. 157-167, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18777488/>. Acesso em: 20 março. 2024.

VECCHIO, Sarah et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. **Clinical Toxicology**, v. 52, n. 2, p. 129-135, 2014 . Disponível em: <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.860985>. Acesso em: 15 março. 2024.

WEXLER, Deborah. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus. **UpToDate**. maio. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/metformin-in-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes-mellitus>. Acesso em: 9 maio. 2024.

CAPÍTULO IV

TOXICIDADE DECORRENTE DO USO PROLONGADO DE SEMAGLUTIDA PARA O CONTROLE DE PESO

TOXICITY RESULTING FROM PROLONGED USE OF SEMAGLUTIDE FOR WEIGHT CONTROL

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-4

João Octávio Oliveira Lacerda 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 e Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

RESUMO

A obesidade é uma condição crônica multifatorial que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, associada a diversas complicações de saúde. A semaglutida, inicialmente desenvolvida para o tratamento do diabetes tipo 2, tem se mostrado eficaz na redução do peso corporal, sendo recentemente aprovada para essa finalidade. No entanto, o uso indiscriminado e sem supervisão médica adequada da semaglutida para emagrecimento tem levantado preocupações sobre os potenciais riscos à saúde. Este estudo teve como objetivo investigar os riscos de toxicidade aguda e crônica relacionados ao uso prolongado da semaglutida para controle de peso. Trata-se de uma revisão de literatura conduzida a partir de pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, utilizando descritores específicos relacionados aos efeitos adversos da semaglutida. Os resultados indicam que, embora eficaz, a semaglutida apresenta riscos significativos de efeitos adversos como náusea, vômito, pancreatite, insuficiência renal e problemas hepáticos. Conclui-se que a semaglutida, apesar dos benefícios no controle de peso e diabetes tipo 2, requer monitoramento rigoroso e contínuo para garantir a segurança dos pacientes.

Palavras-chave: Obesidade. Semaglutida. Toxicidade. Diabetes tipo 2. Efeitos adversos.

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial chronic condition that affects millions of people around the world, associated with various health complications. Semaglutide, initially developed for the treatment of type 2 diabetes, has been shown to be effective in reducing body weight and was recently approved for this purpose. However, the indiscriminate use and without adequate medical supervision of semaglutide for weight loss has raised concerns about potential health risks. This study aimed to investigate the risks of acute and chronic toxicity related to the prolonged use of semaglutide for weight control. This is a literature review conducted based on bibliographical research conducted in the MEDLINE, EMBASE and LILACS databases, using specific descriptors related to the adverse effects of semaglutide. The results indicate that, although effective, semaglutide presents significant risks of adverse effects such as nausea, vomiting, pancreatitis, kidney failure and liver problems. It is concluded that semaglutide, despite its benefits in weight control and type 2 diabetes, requires rigorous and continuous monitoring to ensure patient safety.

Keywords: Obesity. Semaglutide. Toxicity. Type 2 diabetes. Adverse effects.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição crônica multifatorial que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo associada a diversas complicações de saúde, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e câncer (World Health Organization, 2020). Devido à sua crescente prevalência, a busca por estratégias eficazes de controle de peso se torna cada vez mais urgente. Entre as opções terapêuticas emergentes, destaca-se a semaglutida, inicialmente desenvolvida para o tratamento do diabetes tipo 2, mas que recentemente vem sendo utilizada como alternativa no combate à obesidade.

A semaglutida é um agonista do receptor GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) que atua aumentando a secreção de insulina, diminuindo a liberação de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico, contribuindo assim para a sensação de saciedade (Marso *et al.*, 2016). Originalmente aprovada para o tratamento do diabetes tipo 2, a semaglutida demonstrou eficácia significativa na redução do peso corporal em pacientes obesos, o que levou à sua aprovação para esta indicação específica (Wilding *et al.*, 2021).

No entanto, o uso indiscriminado da semaglutida para emagrecimento, sem supervisão médica adequada, tem se tornado uma prática comum, levantando preocupações sobre os potenciais riscos à saúde. A automedicação e o uso fora dos parâmetros clínicos estabelecidos podem resultar em efeitos adversos significativos, incluindo náusea, vômito, pancreatite e insuficiência renal (Shetty *et al.*, 2022; Carris *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, o objetivo deste estudo foi investigar, na literatura científica, os riscos de toxicidade aguda e crônica relacionados ao uso prolongado da semaglutida para controle de peso. Espera-se que esta revisão breve contribua para uma melhor compreensão dos riscos associados a essa medicação, auxiliando na orientação de práticas clínicas mais seguras e eficazes.

2. METODOLOGIA

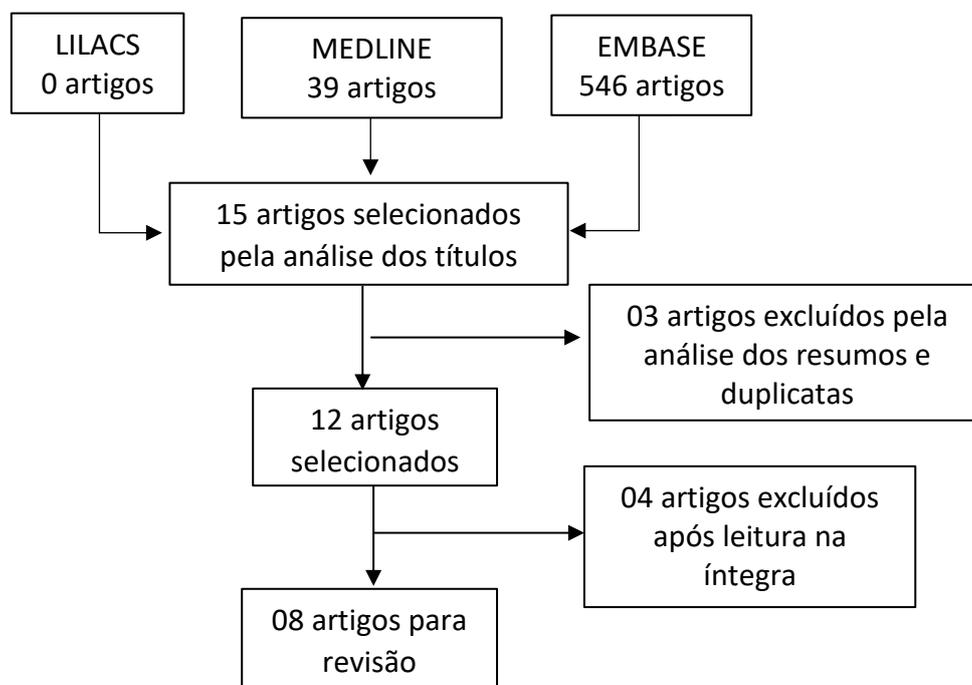
Este trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica, apresentada na forma de revisão narrativa, conduzida a partir da seleção de estudos científicos nas bases de dados de acesso online: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE e LILACS (Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da

Saúde). A pesquisa partiu da seguinte pergunta de pesquisa: “Existem riscos de toxicidade aguda ou crônica relacionados ao uso prolongado de semaglutida para o controle de peso?”. Para a realização das buscas, foram utilizados os seguintes descritores em cada base de dados: DeCS para LILACS: "Risco à Saúde Humana", "Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos", "Redução de Peso", “fármacos antiobesidade”, toxicidade; Emtree para EMBASE: "semaglutide", "adverse drug reaction", "drug toxicity and intoxication", "acute toxicity", "chronic toxicity", "body weight control", "body weight loss"; MeSH para MEDLINE: "semaglutide", "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions", "health risk", "Weight Loss", "Anti-Obesity Agents".

Foram incluídos estudos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre os anos de 2014 e 2024. Os critérios de inclusão considerados foram a correspondência do título e resumo com a pergunta de pesquisa, enquanto os critérios de exclusão consideraram textos destoantes em relação à temática, duplicados e estudos em animais. A Figura 1 demonstra o fluxo de seleção de artigos.

Os artigos selecionados foram analisados detalhadamente quanto aos efeitos adversos e à toxicidade aguda e crônica da semaglutida.

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de oito artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Resumo dos principais achados extraídos dos oito artigos selecionados.

Autor e Ano	Resultados
Amaro <i>et al.</i> , 2022.	A semaglutida é eficaz no controle do peso e glicemia em pacientes com diabetes tipo 2, mas apresenta riscos de efeitos adversos como pancreatite e problemas gastrointestinais. Monitoramento contínuo é necessário devido ao potencial de toxicidade.
Carris <i>et al.</i> , 2024.	A semaglutida em doses elevadas mostrou causar alterações bioquímicas indicativas de toxicidade aguda, com efeitos significativos na função hepática e renal. Os resultados sugerem a necessidade de monitoramento cuidadoso para evitar potenciais riscos de toxicidade.
Lassailly <i>et al.</i> , 2023.	A semaglutida pode exacerbar condições hepáticas em pacientes com doença hepática pré-existente, sugerindo um risco significativo de toxicidade hepática. Monitoramento contínuo é necessário para pacientes com predisposição a problemas hepáticos ao usar semaglutida.
Shetty <i>et al.</i> , 2022.	A semaglutida é geralmente bem tolerada em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade, mas requer monitoramento rigoroso devido a potenciais efeitos adversos, como náusea, vômito, pancreatite e insuficiência renal. Estudos adicionais são necessários para entender completamente seu perfil de segurança a longo prazo.
Tan <i>et al.</i> , 2022.	A semaglutida foi associada a casos de pancreatite aguda e problemas gastrointestinais em pacientes tratados para perda de peso. O estudo de caso relatou um paciente que desenvolveu pancreatite aguda após iniciar o tratamento com o fármaco. A semaglutida pode ser eficaz na perda de peso, mas requer monitoramento cuidadoso devido ao risco potencial de toxicidade aguda.
Verovnik; Vovk, 2023.	Semaglutida é eficaz na perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2, mas apresenta riscos de efeitos adversos significativos, como pancreatite e problemas gastrointestinais. É crucial monitorar continuamente os pacientes para gerenciar esses efeitos adversos.
Wharton <i>et al.</i> , 2022.	A semaglutida demonstrou eficácia significativa na redução do peso corporal e controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, foram observados efeitos adversos, incluindo náusea, vômito e pancreatite, indicando a necessidade de monitoramento contínuo durante o tratamento.
Xie <i>et al.</i> , 2022.	A semaglutida e a liraglutida mostraram-se eficazes na redução de peso em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2. Ambas as medicações apresentaram efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais, como náusea e vômito. A semaglutida foi associada a uma incidência menor de eventos adversos comparada à liraglutida, sendo uma opção mais segura e eficaz para o manejo da obesidade que a liraglutida.

4. DISCUSSÃO

A presente revisão buscou investigar os riscos de toxicidade aguda e crônica associados ao uso prolongado de semaglutida para o controle de peso. A semaglutida, um agonista do receptor GLP-1, é amplamente utilizada no tratamento de diabetes tipo 2 e obesidade devido à sua eficácia na redução do peso corporal e controle glicêmico.

No entanto, a segurança a longo prazo e os potenciais efeitos adversos dessa medicação ainda requerem uma investigação mais aprofundada.

Os estudos revisados fornecem uma visão abrangente sobre os diferentes aspectos da toxicidade da semaglutida. Shetty *et al.* (2022) observaram que, embora a semaglutida seja geralmente bem tolerada, há necessidade de monitoramento rigoroso devido a efeitos adversos potenciais como náusea, vômito, pancreatite e insuficiência renal. Estes achados são corroborados por Carris *et al.* (2024), que relataram alterações bioquímicas indicativas de toxicidade aguda, especialmente na função hepática e renal, em doses elevadas da semaglutida. A necessidade de monitoramento contínuo para evitar riscos de toxicidade é uma recomendação constante nos estudos revisados.

Adicionalmente, Verovnik e Vovk (2023) destacam a eficácia da semaglutida na perda de peso, mas ressaltam os riscos de efeitos adversos significativos, como pancreatite e problemas gastrointestinais. Esse ponto é crucial, pois a pancreatite é um dos efeitos adversos mais severos associados aos agonistas do receptor GLP-1. Lassailly *et al.* (2023) ampliam essa discussão ao mostrar que a semaglutida pode exacerbar condições hepáticas em pacientes com doença hepática pré-existente, indicando um risco significativo de toxicidade hepática. Isso sugere que pacientes com predisposição a problemas hepáticos necessitam de um monitoramento ainda mais rigoroso ao utilizar a semaglutida.

O estudo de Tan *et al.* (2022) relata um caso de pancreatite aguda após o início do tratamento com semaglutida, ilustrando a gravidade dos efeitos adversos que podem ocorrer. Esse relato de caso enfatiza a importância do monitoramento cuidadoso dos pacientes para gerenciar riscos potenciais de toxicidade aguda. Wharton *et al.* (2022) também encontraram eficácia significativa da semaglutida na redução de peso e controle glicêmico, mas destacaram os efeitos adversos, incluindo náusea, vômito e pancreatite, reforçando a necessidade de vigilância contínua durante o tratamento.

Xie *et al.* (2022) compararam a semaglutida com a liraglutida e concluíram que ambas as medicações são eficazes na redução de peso, mas a semaglutida apresentou uma menor incidência de eventos adversos, sendo considerada uma opção mais segura e eficaz para o manejo da obesidade. No entanto, o estudo de Amaro, Sugimoto e Wharton (2022) reforça que, apesar da eficácia, a semaglutida apresenta riscos de

efeitos adversos como pancreatite e problemas gastrointestinais, indicando que o monitoramento contínuo é essencial devido ao potencial de toxicidade.

Os resultados desta revisão evidenciam que, embora a semaglutida seja uma opção eficaz para o controle de peso e diabetes tipo 2, há riscos associados ao seu uso prolongado que não podem ser ignorados. A toxicidade hepática, pancreatite, e problemas gastrointestinais são efeitos adversos significativos que requerem atenção. Assim, recomenda-se que os profissionais de saúde monitorem rigorosamente os pacientes em uso de semaglutida para identificar e gerenciar prontamente quaisquer sinais de toxicidade.

Essa revisão também aponta para a necessidade de estudos adicionais para compreender plenamente o perfil de segurança a longo prazo da semaglutida, especialmente em populações com condições pré-existentes que possam aumentar o risco de efeitos adversos graves. A vigilância contínua e a educação dos pacientes sobre os potenciais riscos e sinais de toxicidade são essenciais para minimizar os efeitos adversos e maximizar os benefícios terapêuticos da semaglutida.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados apresentados nesta revisão, constata-se que a semaglutida é uma opção eficaz para o controle de peso e o manejo do diabetes tipo 2, demonstrando benefícios significativos na redução do peso corporal e no controle glicêmico. No entanto, a segurança a longo prazo e os riscos de toxicidade associados ao uso prolongado da semaglutida requerem atenção cuidadosa.

As evidências sugerem que pacientes com predisposição a problemas hepáticos ou renais necessitam de vigilância mais rigorosa, devido ao risco potencial de toxicidade aguda e crônica. Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde estejam cientes desses riscos e realizem um monitoramento rigoroso para identificar e gerenciar prontamente quaisquer sinais de toxicidade.

Os resultados desta revisão também apontam para a necessidade de estudos adicionais para compreender plenamente o perfil de segurança da semaglutida a longo prazo, especialmente em populações com condições pré-existentes que possam aumentar o risco de efeitos adversos graves. A educação dos pacientes sobre os

potenciais riscos e sinais de toxicidade é essencial para minimizar os efeitos adversos e maximizar os benefícios terapêuticos da semaglutida.

REFERÊNCIAS

- AMARO, Anastassia; SUGIMOTO, Danny; WHARTON, Sean. Efficacy and safety of liraglutide and semaglutide on weight loss in patients with obesity and type 2 diabetes. **Clinical Epidemiology**, v. 14, p. 1463-1476, 2022.
- CARRIS, Nicholas W.; WALLACE, Shawn; DUCOIN, Christopher G. *et al.* Discontinuing semaglutide after weight loss: strategy for weight maintenance and a possible new side effect. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 102, n. 6, 2024.
- LASSAILLY, Guillaume; CAIAZZO, Robert; GNEMMI, Viviane *et al.* Semaglutida pode exacerbar condições hepáticas em pacientes com doença hepática pré-existente. **The Liver Meeting, Boston, Massachusetts**, v. 78, s1, p. s1-s2154, 2023.
- MARSO, Steven P.; DANIELS, George H.; BROWN-FRANSEN, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 311-322, 2016.
- RASHMI Shetty; FATHIMA Thashreefa Basheer; POOJA, Gopal Poojari *et al.* Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: A systematic review of case reports. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 16, n. 3, p. 102427, 2022.
- TAN, Hanna Clementine; DAMPIL, Oliver Allan; MARQUEZ, Maricar Mae. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **ASEAN Journal of Endocrine Surgery**, v. 37, n. 2, p. 65-72, 2022.
- VEROVNIK, B.; VOVK, A. Semaglutide, suicidal ideation and behaviour: A resting state functional magnetic resonance imaging perspective. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 26, p. 782-784, 2023.
- WHARTON, Sean; CALANNA, Stefano; DAVIES, Melanie *et al.* A semaglutida demonstrou eficácia significativa na redução do peso corporal e controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 94-105, 2022.
- WILDING, John P. H.; BATTERHAM, Rachel L.; CALANNA, Stefano *et al.* Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 06 jun. 2024.

EFEITOS HEPATOTÓXICOS DECORRENTES DO USO DE METOTREXATO EM PACIENTES COM PSORÍASE

HEPATOTOXIC EFFECTS CAUSED BY THE USE OF METHOTREXATE IN PATIENTS WITH PSORIASIS

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-5

Natália Ponte Fernandes ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

² Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS e da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

O metotrexato é um medicamento com ação imunossupressora ou anti-inflamatória, a depender da dosagem, utilizado no tratamento de pacientes com psoríase, doença autoimune considerada um problema de saúde pública que acomete cerca de 3% da população globalmente. Os efeitos hepatotóxicos induzidos pelo uso do metotrexato em pacientes psoriásicos merecem atenção, pois existem estudos demonstrando que pessoas com essa doença de base podem ser mais suscetíveis a efeitos tóxicos no fígado em comparação a outras doenças autoimunes. O objetivo do presente capítulo é expor quais são os principais danos causados ao fígado decorrentes do uso de metotrexato em pacientes com psoríase, bem como elencar possíveis justificativas para os efeitos hepatotóxicos relatados. As bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS foram utilizadas para a pesquisa bibliográfica, por meio do uso de descritores, tendo sido selecionados cinco artigos publicados entre 2017 e 2023, para compor esta revisão de literatura. Foram descritos efeitos hepatotóxicos ocasionados pelo uso do metotrexato, como desenvolvimento ou piora do quadro de doença hepática leve, cirrose e elevação de transaminases hepáticas. Também foram elencadas possíveis causas para o surgimento desses efeitos, como a etiologia da doença de base, a interação entre medicamentos, o mecanismo de ação do metotrexato e a presença de síndromes metabólicas.

Palavras-chave: Metotrexato. Hepatotoxicidade. Psoríase.

ABSTRACT

Methotrexate is a medication with immunosuppressive or anti-inflammatory action, depending on the dosage, used to treat patients with psoriasis, an autoimmune disease considered a public health problem that affects around 3% of the population globally. The hepatotoxic effects induced by the use of methotrexate in psoriatic patients deserve attention, as there are studies demonstrating that people with this underlying disease may be more susceptible to toxic effects on the liver compared to other autoimmune diseases. The objective of this chapter is to explain the main damage caused to the liver resulting from the use of methotrexate in patients with psoriasis, as well as to list possible justifications for the reported hepatotoxic effects. The MEDLINE, EMBASE and LILACS databases were used for bibliographic research, through the use of descriptors, with five articles published between 2017 and 2023 being selected to compose this literature review. Hepatotoxic effects caused by the use of methotrexate have been described, such as the development or worsening of mild liver disease, cirrhosis and elevation of liver transaminases. Possible causes for the appearance of these effects were also listed, such as the etiology of the underlying disease, the interaction between medications, the mechanism of action of methotrexate and the presence of metabolic syndromes.

Keywords: Methotrexate. Hepatotoxic effects. Psoriasis.

1. INTRODUÇÃO

O metotrexato (MTX) é um medicamento com efeitos sistêmicos que, em doses mais baixas, oferece uma ação anti-inflamatória, sendo utilizado, nesse caso, como tratamento para doenças dermatológicas. Quando em doses mais elevadas, proporciona ação imunossupressora potente, sendo usado para terapias contra câncer e doenças autoimunes (EZHILARASAN, 2021; FIORE *et al.*, 2018). Esse fármaco foi considerado por muito tempo como tratamento de primeira linha para psoríase, uma doença imunomediada, com manifestações cutâneas e articulares (GELFAND *et al.*, 2021).

A psoríase é considerada um problema de saúde pública global, uma vez que cerca de 3% da população mundial convive com a doença (OMS, 2016). Trata-se de um distúrbio inflamatório crônico, caracterizado por afetar a pele e desencadear efeitos sistêmicos por meio de mediadores pró-inflamatórios que provocam danos em diversos tecidos além da pele (FIORE *et al.*, 2018).

A hepatotoxicidade induzida pelo MTX tem sido abordada na literatura e se mostra preocupante, uma vez que os efeitos tóxicos induzidos pelo uso desse fármaco podem levar ao aumento de transaminases hepáticas, à esteatose hepática leve e a complicações mais graves, como cirrose (EZHILARASAN, 2021; FIORE *et al.*, 2018). Em pacientes psoriásicos em uso de MTX, é preciso maior atenção, visto que existem estudos que comprovam que pessoas com essa doença de base podem ser mais suscetíveis a efeitos tóxicos no fígado em comparação a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide (GELFAND *et al.*, 2021).

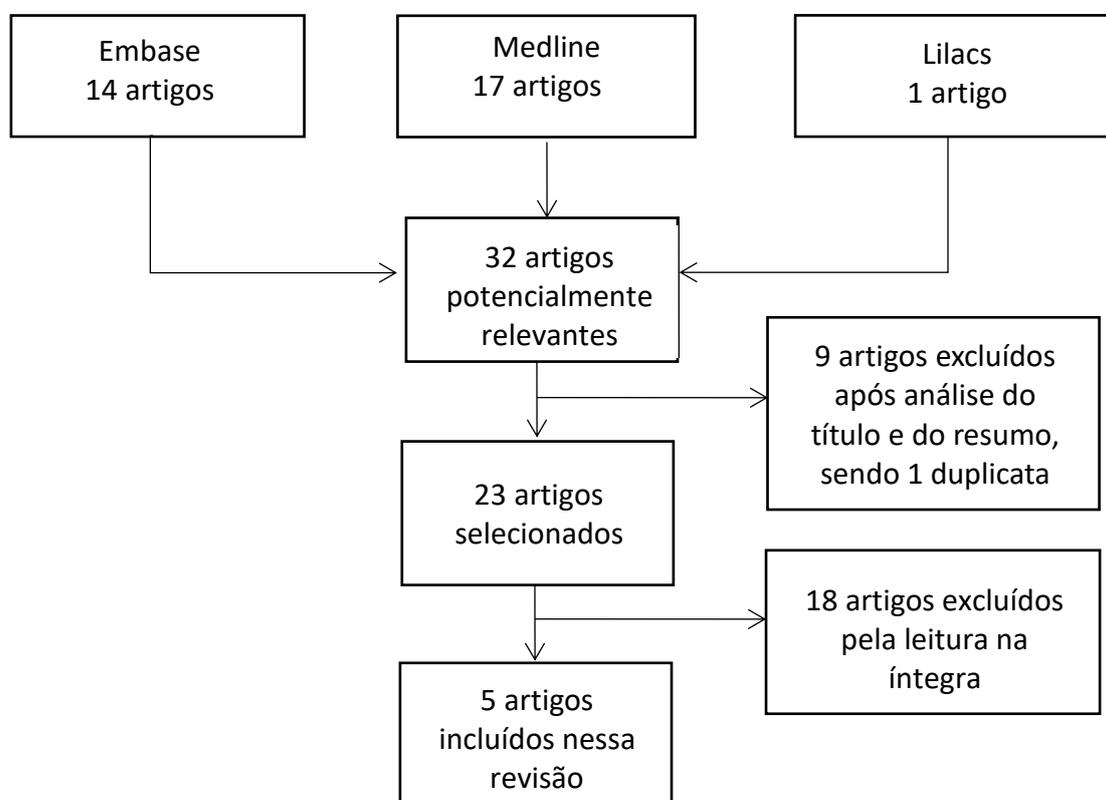
Portanto, o objetivo deste trabalho é elencar quais são os principais danos causados ao fígado decorrentes do uso de metotrexato em pacientes com psoríase, bem como buscar possíveis explicações para os efeitos hepatotóxicos descritos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica resultante de buscas nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE e LILACS, via acesso CAFe do (Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através da utilização dos descritores “*Chemical and Drug Induced Liver Injury*”, “*Methotrexate*”, “*Psoriasis*”, “*drug-induced liver injury*”,

“Doença Hepática Induzida por Substâncias e Drogas”, “Metotrexato” e “Psoríase”. O operador booleano “AND” foi utilizado para conectar os descritores durante o processo e realizar combinações. Foram incluídos artigos originais, revisões e relatos de caso publicados em português, inglês e espanhol, no período de 2017 a 2023, com temática referente ao objeto de estudo deste trabalho. Foram excluídas as duplicatas e trabalhos que não estavam relacionados aos efeitos hepatotóxicos do metotrexato. A pesquisa resultou em cinco artigos selecionados para compor este estudo. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de cinco artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 01.

Quadro 01 – Resumo dos principais achados obtidos dos cinco artigos analisados.

Autor e Ano	Resultados
ATALLAH <i>et al.</i> , 2022.	Não houve associação entre a dose cumulativa ou duração do uso de MTX com fibrose hepática grave.
GELFAND <i>et al.</i> , 2021.	Houve maior associação de desenvolvimento de doença hepática leve e cirrose em pacientes psoriásicos em uso do MTX do que em pacientes com artrite reumatoide (AR). Em contrapartida, não houve diferença nos riscos de doença hepática moderada a grave e hospitalização devido à cirrose entre esses perfis de paciente. Pacientes com psoríase têm maior probabilidade de desenvolver doença hepática que os pacientes com AR em uso de MTX. A própria doença de base associada ao uso de MTX influencia no desenvolvimento de doenças hepáticas.
TANG <i>et al.</i> , 2018.	Não foi encontrada associação entre o uso de metotrexato e o desenvolvimento de cirrose hepática na população estudada. Proporções comparáveis de pacientes com hepatite B que utilizavam MTX e que não utilizavam MTX desenvolveram cirrose.
FIORE <i>et al.</i> , 2018.	A revisão constatou que houve associação do uso de MTX em pacientes psoriásicos com aumento de transaminases (NG <i>et al.</i> , 2013; AMITAL, <i>et al.</i> , 2009) e que as variáveis “doenças presentes” e “tipo de doença” (AR ou psoríase) não tiveram influência na suscetibilidade a danos hepáticos (AMITAL <i>et al.</i> , 2009). Em contrapartida, um outro estudo abordado nesta revisão constatou que pacientes com psoríase em uso de MTX apresentam maior incidência de hepatotoxicidade do que pacientes com AR em uso de MTX (TILLING; TOWNSEND; DAVID, 2006). Em relação a aspectos farmacológicos do medicamento e possíveis interações, a dose cumulativa de MTX não está associada à cirrose hepática (YEO <i>et al.</i> , 2013) e que a associação do MTX com outras drogas pode intensificar a elevação de enzimas hepáticas e fibrose hepática (CURTIS <i>et al.</i> , 2010; AN <i>et al.</i> , 2017).
EZHILARASAN, 2021.	Esta revisão elencou que, segundo o estudo de Allard <i>et al.</i> (2019), o uso de MTX pode causar transição do fígado gorduroso preexistente para doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA/NASH), fibrose ou cirrose e pode piorar essas condições caso já existam no paciente. Segundo Rademaker <i>et al.</i> (2017), a hepatotoxicidade induzida por MTX parece estar relacionada a síndromes metabólicas já existentes, como obesidade, diabetes e DHGNA/NASH. Por fim, a revisão concluiu que a elevação das transaminases séricas é frequentemente associada à terapia com MTX em indivíduos clínicos, indicando degeneração hepatocelular.

4. DISCUSSÃO

4.1. A INFLUÊNCIA DA DOENÇA DE BASE NOS EFEITOS TÓXICOS DO METOTREXATO

A administração de MTX pode gerar doença hepática leve, fibrose/cirrose, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA/NASH) e elevação de transaminases (EZHILARASAN, 2021; FIORE *et al.*, 2018; GELFAND *et al.*, 2021;). Possíveis fatores que

explicariam esses efeitos são a etiologia de doenças de base, a dose cumulativa do medicamento, a associação do MTX com outros medicamentos, o próprio mecanismo de ação desse fármaco e a pré-existência de condições hepáticas patológicas ou síndromes metabólicas (AN *et al.*, 2017; CURTIS *et al.*, 2010; RADEMAKER *et al.*, 2017; TILLING, TOWNSEND, DAVID, 2006 *apud* FIORE *et al.*, 2018.)

Alguns estudos demonstraram relação do uso de metotrexato com efeitos hepatotóxicos a depender da doença de base do paciente: artrite reumatoide ou psoríase. Segundo Gelfand *et al.* (2021), pacientes com psoríase em uso de MTX têm maior probabilidade de desenvolver doença hepática leve e cirrose do que pacientes com artrite reumatoide em uso de MTX. Esse achado talvez possa ser explicado pela fisiopatologia de cada doença de base e seu grau de inflamação no organismo, visto que as duas doenças induzem alterações metabólicas; mas fármacos hepatotóxicos, como o metotrexato, podem impactar de forma diferente no desenvolvimento de danos ao fígado em pacientes com psoríase e em pacientes com artrite reumatoide (GELFAND *et al.*, 2021). Outra possibilidade é que a inflamação ocasionada pela psoríase seja mais intensa e provoque maiores danos ao fígado do que a AR, reduzindo o limiar de hepatotoxicidade do MTX. Uma terceira explicação seria que o MTX é mais eficaz em reduzir a inflamação sistêmica na AR, o que acarretaria maior diminuição da doença hepática nessa situação (GELFAND *et al.*, 2021). O estudo de Tilling, Towsand e David (2006) *apud* Fiore *et al.* (2018) corrobora esse achado, pois demonstrou que pacientes com psoríase em uso de MTX apresentaram maior incidência de hepatotoxicidade do que pacientes com AR. Por outro lado, não foi possível perceber diferenças significativas no desenvolvimento de doença hepática moderada a grave e hospitalização por cirrose entre esses dois perfis de pacientes (AR e psoríase) (GELFAND *et al.*, 2021). Em contrariedade a esses trabalhos, o estudo de Amital (2009) *apud* Fiore *et al.* (2018) não encontrou associação nenhuma entre o tipo de doença (AR ou psoríase) e uma possível influência na suscetibilidade a danos hepáticos.

4.2. ELEVAÇÃO DE ENZIMAS HEPÁTICAS E O USO DE METOTREXATO

Um efeito hepatotóxico constatado foi a elevação de enzimas hepáticas decorrente do uso do medicamento em questão, indicando degeneração celular. Tal

efeito pode ser explicado pelo mecanismo de ação do MTX, pois essa substância entra nos hepatócitos via transportador de folato, convertendo-se em MTX poliglutamato (MTX-PG). O MTX-PG causa peroxidação lipídica, por meio da liberação de substâncias estressoras, como óxido nítrico e radicais livres, e permanece por um período prolongado nas células-alvo, ocasionando eventos patológicos de inflamação, estresse oxidativo, fibrose e apoptose das células. Essa cascata é responsável pelo aumento das enzimas hepáticas, as quais indicam a ocorrência de dano nesse órgão (EZHILARASAN, 2021). Essa elevação de transaminases também pode estar relacionada a síndromes metabólicas preexistentes no paciente, como obesidade e diabetes (RADEMAKER *et al.*, 2017 *apud* EZHILARASAN, 2021). A metanálise feita por Galíndez e Carmona (2016) *apud* FIORE *et al.*, 2018 demonstrou uma elevação maior nas transaminases de pacientes obesos em uso de MTX em comparação a pacientes não obesos também utilizando o medicamento. O aumento das enzimas também pode estar relacionado à interação do MTX com outros fármacos, como a leflunomida (LEF) e acitretina (ACIT) (NG, *et al.*, 2017; CURTIS *et al.*, 2010 *apud* FIORE *et al.*, 2018.)

4.3. ESTEATOSE, FIBROSE E CIRROSE HEPÁTICAS E O USO DE METOTREXATO

O MTX pode favorecer a transição de uma esteatose hepática leve para esteato-hepatite não alcoólica (NASH) mais avançada, fibrose ou cirrose, bem como pode piorar a esteatose hepática ou a NASH caso já estejam presentes. Uma possível razão para isso seria que o MTX induz esteatose hepática por meio da cadeia respiratória mitocondrial, comprometendo a oxidação de ácidos graxos no fígado (ALLARD *et al.*, 2019).

A dose cumulativa do medicamento não pareceu ter associação significativa com o desenvolvimento de fibrose hepática grave (ATALLAH *et al.*, 2022; FIORE, *et al.*, 2018). Uma possível explicação seria que uma quantidade mínima de dosagem de MTX já causaria danos independentemente de possíveis doses posteriores do medicamento. Outra possibilidade seria a pouca quantidade de pacientes na amostra analisada na pesquisa, o que poderia dificultar o processo de conclusão dos resultados (YEO *et al.*, 2013)

Um estudo demonstrou não haver associação entre o uso de metotrexato e o desenvolvimento de cirrose hepática em pacientes com hepatite B, já que proporções

comparáveis de pacientes que utilizavam MTX e que não utilizavam MTX desenvolveram cirrose durante o período da pesquisa. Uma possível explicação seria que a prescrição de MTX para pacientes com fator de risco para cirrose hepática foi evitada ao longo do período analisado e houve uma baixa adesão à terapia (TANG *et al.*, 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão permitiu a exposição e o entendimento de que o uso de metotrexato em pessoas com psoríase pode acarretar danos hepáticos, como doença hepática leve, fibrose, cirrose, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA/NASH) e elevação de transaminases, e que esses efeitos estão relacionados a alguma variáveis, a saber: doença de base, mecanismo de ação do medicamento, interação do MTX com outros fármacos e síndromes metabólicas. Dessa forma, foi possível realizar uma correlação entre os danos hepáticos decorrentes do MTX e possíveis justificativas para tais efeitos.

A presente revisão destaca que a etiologia da doença de base do paciente pode estar relacionada com intoxicação por MTX por meio da interação do medicamento com os danos hepáticos causados pela própria psoríase, do grau de inflamação causado no organismo pela doença de base e da eficácia do MTX em reduzir a inflamação de cada distúrbio. O presente trabalho também estabelece a necessidade de mais pesquisas a respeito da temática, já que houve discrepâncias entre determinados resultados sobre esta variável.

Um dano destacado foi a elevação das enzimas hepáticas devido à entrada de MTX nos hepatócitos, o qual permite a liberação de elementos estressores e a consequente ocorrência de eventos inflamatórios, como estresse oxidativo, fibrose e apoptose de células do fígado. Outra razão elencada foi a possível influência de distúrbios do metabolismo, como obesidade e diabetes, no favorecimento de lesões hepáticas decorrentes do MTX, bem como a possibilidade da interação entre leflunomida (LEF) e acitretina (ACIT) com o fármaco em questão, ocasionando elevação das transaminases.

Devido ao risco de hepatotoxicidade do uso de MTX em pacientes com psoríase e a existência de limitações acerca do entendimento concreto das variáveis que podem levar a isso, faz-se necessário aumentar o número de produções científicas, como

ensaios clínicos, estudos de caso-controle e relatos de caso. O propósito disso seria estabelecer dosagens seguras aos pacientes com o intuito de diminuir os efeitos adversos da medicação, bem como adquirir maior conhecimento sobre possíveis fatores que estejam proporcionando um aumento da toxicidade do MTX na psoríase.

REFERÊNCIAS

- ALLARD, Julien *et al.* Drug-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. **Advances in Pharmacology**, v. 85, p. 75-107, 2019.
- AMITAL, Howard *et al.* Hepatotoxicity rates do not differ in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis treated with methotrexate. **Rheumatology**, v. 48, n. 9, p. 1107-1110, 2009.
- AN, Jingang *et al.* The acitretin and methotrexate combination therapy for psoriasis vulgaris achieves higher effectiveness and less liver fibrosis. **Pharmacological research**, v. 121, p. 158-168, 2017.
- ATALLAH, Edmond *et al.* Association of long term methotrexate therapy with liver fibrosis markers: a multi-centre prospective case-control study. **Journal of Hepatology**, v. 77, p. S22, 2022.
- CURTIS, Jeffrey R. *et al.* Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 69, n. 01, p. 43-47, 2010.
- EZHILARASAN, Devaraj. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms. **Toxicology**, v. 458, p. 152840, 2021.
- FIORE, Marco *et al.* Liver illness and psoriatic patients. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.
- GELFAND, Joel M. *et al.* Risk of liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis receiving methotrexate: a population-based study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 6, p. 1636-1643, 2021.
- NG, Lim Chui *et al.* A retrospective review of methotrexate-induced hepatotoxicity among patients with psoriasis in a tertiary dermatology center in Malaysia. **International Journal of Dermatology**, v. 52, n. 1, p. 102-105, 2013.
- RADEMAKER, Marius *et al.* The Australasian Psoriasis Collaboration view on methotrexate for psoriasis in the Australasian setting. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 58, n. 3, p. 166-170, 2017.

TANG, Kuo-Tung *et al.* Psoriatic patients with chronic viral hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite long-term methotrexate use: real-world data from a nationwide cohort study in Taiwan. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 79, n. 4, p. 652-658, 2018.

TILLING, Lindsey; TOWNSEND, Sue; DAVID, Joel. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. **Clinical Drug Investigation**, v. 26, p. 55-62, 2006.

OMS. Global report on PSORIASIS. Geneva: World Health Organization, 2016.

YEO, Chong Meng *et al.* Prevalence and risk factors of methotrexate hepatotoxicity in Asian patients with psoriasis. **World Journal of Hepatology**, v. 5, n. 5, p. 275, 2013.

CAPÍTULO VI

INTOXICAÇÃO POR SULFATO DE MAGNÉSIO NA GRAVIDEZ: REVISÃO DE LITERATURA

MAGNESIUM SULFATE INTOXICATION IN PREGNANCY: LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-6

Francisco Guilherme Sinfrônio da Silva ¹
Suéle Araújo Frota Barreto ²

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

² Médica ginecologista-obstetra e professora adjunta do Curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A pré-eclâmpsia é uma síndrome hipertensiva que ocorre após a vigésima semana de gestação, sendo a eclâmpsia sua complicação mais grave. O sulfato de magnésio é o fármaco de escolha para prevenção dessa situação, porém, apesar de rara, a complicação do seu uso pode ser fatal. A principal intercorrência da administração dessa medicação é a intoxicação por magnésio. O objetivo desse estudo é delimitar fatores de risco, sinais, sintomas e alterações de exames complementares que auxiliem no diagnóstico dessa condição. O estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, sendo realizada nas seguintes bases de dados: SciELO, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Foram utilizados os descritores "Intoxicação", "Gravidez" e "Sulfato de magnésio" e analisados trabalhos nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola, alemã e chinesa, com recorte temporal total de 57 anos. Os sinais e sintomas iniciais dessa intoxicação foram inespecíficos, como náuseas, vômitos e mal-estar geral. Com níveis séricos maiores os sintomas tendem a ser mais intensos, como fraqueza muscular e parada respiratória. Acometimento renal, injeção intramuscular e maiores doses por tempo prolongado foram relacionados a maiores riscos de intoxicação. Foi relacionado ainda aumento de morbimortalidade fetal em mães intoxicadas. O primeiro tratamento farmacológico dessa condição foi a infusão de gluconato de cálcio intravenoso. Suporte ventilatório foi necessário em alguns casos, utilizando-se de bolsa-válvula-máscara ou intubação orotraqueal. São necessários mais estudos a fim de delimitar mais fatores de risco.

Palavras-chave: Intoxicação. Gravidez. Sulfato de Magnésio.

ABSTRACT

Pre-eclampsia is a hypertensive syndrome that occurs after the twentieth week of pregnancy, with eclampsia being its most serious complication. Magnesium sulfate is the drug of choice for preventing this condition, but although rare, the complications of its use can be fatal. The main complication of taking this medication is magnesium intoxication. The aim of this study is to identify risk factors, signs, symptoms and changes in complementary tests that help diagnose this condition. The study is a narrative review of the literature, carried out in the following databases: SciELO, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). The descriptors "Intoxication", "Pregnancy" and "Magnesium sulphate" were used and studies in Portuguese, English, Spanish, German and Chinese were analyzed, with a total time frame of 57 years. The initial signs and symptoms of this intoxication were non-specific, such as nausea, emesis and general malaise. With higher serum levels, symptoms tended to be more intense, such as muscle weakness and respiratory arrest. Kidney involvement, intramuscular injection and higher doses over a longer period of time were related to greater risks of intoxication. An increase in fetal morbidity and mortality in intoxicated mothers has also been reported. The first pharmacological treatment for this condition was the infusion of calcium gluconate intravenously. Ventilatory support was necessary in some cases, using a bag-valve-mask or orotracheal intubation. Further studies are needed to identify more risk factors.

Keywords: Intoxication. Pregnancy. Magnesium Sulfate.

1. INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é uma síndrome que ocorre após a vigésima semana de gravidez e caracteriza-se, principalmente, pela hipertensão arterial, que pode ou não ser acompanhada de proteinúria ou outros sinais de lesão de órgãos alvos. A eclâmpsia é uma de suas complicações mais temidas, sendo o sulfato de magnésio o medicamento de escolha para sua profilaxia, além deste também ser utilizado para tocólise em trabalhos de parto prematuro (Akbar et al., 2020. Herschel; Mittendorf, 2001; Bideau *et al.*, 1999). O sulfato de magnésio age atuando como antagonista do cálcio e, em grandes níveis séricos, podem bloquear os canais de sódio na fenda sináptica (Bideau *et al.*, 1999).

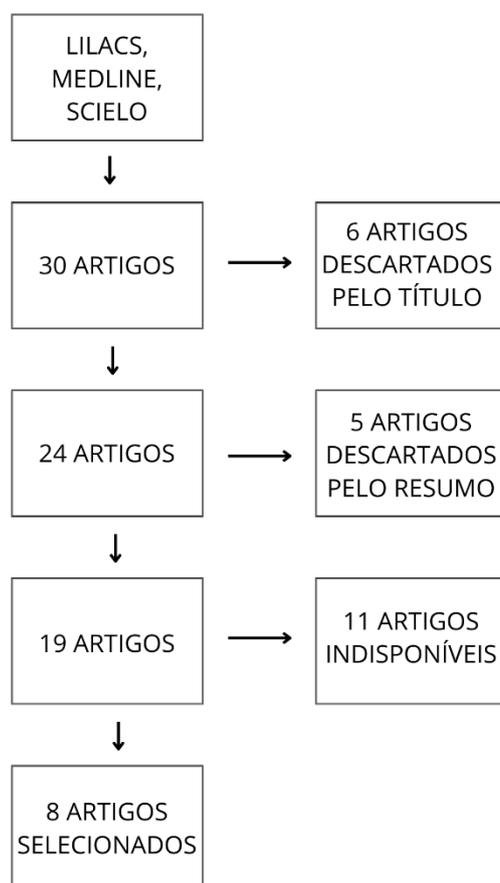
A administração desse fármaco normalmente é realizada por via intravenosa por meio de bomba de infusão contínua (Mcdoneel; Muchatuta; Paech, 2010). Porém, há outros meios de administração descritos na literatura, como a administração intramuscular. Embora esse medicamento seja a primeira escolha na prevenção da eclâmpsia, seu uso contém riscos, que apesar de pequenos, podem causar danos à mãe e ao feto. A hipermagnesemia e a intoxicação por magnésio são as complicações mais temidas, sendo a parada respiratória e cardíaca suas consequências mais severas (Akbar *et al.*, 2020).

O objetivo desse estudo é analisar a existência de fatores de risco para intoxicação por sulfato de magnésio no período gestacional. Além disso, tem com finalidade delimitar os principais sinais, sintomas, bem como exames complementares que auxiliem no diagnóstico. As consequências fetais dessa complicação também serão abordadas, visto sua importância na prática médica.

O estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizado a partir na análise e filtragem de artigos científicos nas plataformas de acesso *on-line* SciELO, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* MEDLINE. Na pesquisa, foram utilizados os descritores “Intoxicação”, “Gravidez” e “Sulfato de Magnésio”. Foram analisados trabalhos nos idiomas português, inglês, alemão, espanhol e chinês. O recorte temporal realizado totaliza 57 anos, iniciando em 1967 (mil novecentos e sessenta e sete) e finalizando em 2024 (dois mil e vinte e quatro). As ferramentas foram utilizadas a fim de

delimitar a pesquisa a trabalhos que correspondessem ao objetivo da revisão. A figura 1 demonstra o processo de seleção.

Figura 1 – Processo de seleção de artigos científicos para revisão.



Fonte: Autoria própria.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. SINAIS E SINTOMAS

A intoxicação por sulfato de magnésio implica em diversas manifestações clínicas na gestante. Inicialmente, em níveis um pouco acima do limite superior da meta terapêutica, pode-se ter apenas sintomas inespecíficos, como náuseas e vômitos ou mesmo a ausência de sintomas, o que torna seu diagnóstico precoce difícil, visto que essas manifestações são comuns no decorrer na gravidez, principalmente em estágios mais próximos às 20 semanas (Wax; Segna; Vandersloot, 1995.).

Os sinais tornam-se mais pronunciados após o magnésio sérico ultrapassar 12 mg/dL. Outro sinal digno de nota é a fraqueza muscular, que pode ser observada a partir

da diminuição ou perda do reflexo patelar. Em um trabalho comparativo realizado em um hospital na Indonésia no período entre 2014 e 2018, foi demonstrado que em torno de 40% das gestantes intoxicadas apresentaram essa condição (Mcdoneel; Muchatuta; Paech, 2010.). A perda de consciência e a depressão respiratória são sinais mais tardios e denotam maior gravidade. Devido à hipoventilação, poderá ocorrer acidose respiratória, resultando em prejuízos materno-fetais (Akbar *et al*, 2020.).

Ademais, sinais eletrocardiográficos também são descritos. A duração do seguimento PR pode estar diminuída e o intervalo QT aumentado. Foi descrito ainda a possibilidade de bloqueio do nó sinoatrial e atrioventricular (Akbar *et al.*, 2020.). As anormalidades eletrocardiográficas podem ocorrer em níveis entre 5 mg/dL e 10 mg/dL, isto é, antes da falha respiratória ocorrer (Bohman; Cotton, 1990.).

Outrossim, em um relato de caso, o sinal de intoxicação foi a demora na recuperação anestésica após anestesia geral. Foi descrito que, após a extubação, a paciente não recuperou consciência e seu volume corrente era próximo a 30 mililitros. As pupilas da paciente eram médias e com reflexo fotomotor preservado, o que levou a equipe pensar em intoxicação por magnésio, descartando o efeito residual de bloqueador neuromuscular ou anestésicos. (Mcdoneel; Muchatuta; Paech, 2010).

2.2. FATORES DE RISCO

O fator de risco mais bem estabelecido para ocorrência da hipermagnesemia em níveis tóxicos é a disfunção renal. A excreção do magnésio se dá quase totalmente por via renal, logo pacientes que possuam algum grau de diminuição da taxa de filtração glomerular estão mais sujeitas a essa complicação (Akbar *et al.*, 2020. Mcdoneel; Muchatuta; Paech, 2010. Bideau *et al.*, 1999.). Além disso, mulheres que recebem maiores taxas de infusão por período prolongado, principalmente acima de 24 horas, também fazem parte do grupo de risco para essa condição (Akbar *et al*, 2020.).

Akbar e colaboradores (2010), em seu estudo comparativo, evidenciaram que gestantes que faziam parte do grupo que recebeu tratamento por via intramuscular apresentaram maiores taxas de intoxicação, bem como níveis séricos mais altos em comparação ao grupo controle, que recebeu o medicamento por via intravenosa em bomba de infusão contínua. Ademais, esse mesmo estudo demonstrou maiores taxas

dessa complicação em pacientes que tinham iniciado tratamento em cidades interioranas.

2.3. PRINCIPAIS ETIOLOGIAS

O principal agente causador da intoxicação nos trabalhos analisados foi o erro na administração do medicamento. Em um relato de caso foi descrito um equívoco ao manusear a bomba de infusão contínua que controlava o fluxo da solução contendo sulfato de magnésio, a qual foi confundida com o aparelho que controlava a infusão de ocitocina (Mcdoneel; Muchatuta; Paech, 2010.). Outra falha descrita ocorreu no transporte da paciente à sala de recuperação. A puérpera deixou a sala de cirurgia recebendo sulfato de magnésio intravenosa controlada por bomba de infusão contínua, porém, ao chegar ao seu destino, notou-se rebaixamento de nível de consciência, hipoventilação e abolição do reflexo patelar. Ao observarem, a bolsa que continha a solução estava vazia e o equipo desconectado do aparelho (Bohman; Cotton, 1990.).

2.4. CONSEQUÊNCIAS FETAIS

O acometimento fetal causado pela intoxicação materna é pouco falado em trabalhos a respeito do tema. Índice de Apgar baixo no primeiro e quinto minutos foi relatado (Akbar et al, 2020). Em um relato de caso de gestação gemelar, com óbito imediato de um dos neonatos, foi identificado no sobrevivente níveis aumentados de magnésio no soro além de alterações eletrocardiográficas e troponina elevada, sendo ambos normalizados após o décimo segundo dia (Herschel; Mittendorf, 2001.). Além disso, houve associação significativa com baixo peso ao nascer, tamanho menor para idade gestacional e aumento da mortalidade perinatal (Akbar et al, 2020. Herschel; Mittendorf, 2001.)

2.5. TRATAMENTO

O primeiro recurso terapêutico farmacológico utilizado nos quadros de hipermagnesemia sintomática em todos os casos descritos foi o gluconato de cálcio, devido ao seu efeito se opor ao magnésio na membrana pré-sináptica (Bideau *et al.*, 1999. Swartjes; Schutte; Bleker, 1992.). A principal formulação utilizada nos trabalhos analisados e a forma de administração foram, respectivamente, 10 mililitros a 10% e via intravenosa em *bolus*. A resposta a essa medida tende a ser rápida, porém pode ser necessário a repetição do gluconato de cálcio (Swartjes; Schutte; Bleker, 1992.).

Devido ao magnésio ter sua reabsorção no ramo ascendente da alça de Henle, a administração de diuréticos, tanto tiazídicos quanto de alça, podem auxiliar na promoção da diurese e, portanto, na sua excreção. No entanto, a furosemida torna-se a melhor escolha por sua disponibilidade de administração intravenosa, visto que parte das pacientes podem apresentar rebaixamento do nível de consciência, o que impossibilita administração oral. A infusão de hidratação parenteral juntamente à terapêutica medicamentosa tende a acelerar a eliminação do eletrólito (Mcdoneel; Muchatuta; Paech, 2010).

O suporte ventilatório deve ser ofertado sempre que necessário. A ventilação bolsa-válvula-máscara foi usada em alguns casos até que a paciente tivesse capacidade de ventilar adequada e espontaneamente (Wax; Segna; Vandersloot, 1995.). A necessidade de intubação orotraqueal ocorreu apenas em um caso, porém por um curto período de tempo (Mcdonnel; Muchatuta; Paech, 2010.). Além disso, foi sugerido que a intubação diminuiria os riscos de deiscência da ferida operatória em cesarianas. Isso porque diminuiria a distensão gástrica causada pela bolsa-válvula-máscara, o que pode provocar êmese no pós-operatório, aumentando a pressão intra-abdominal durante os episódios e, conseqüentemente, ruptura da ferida (Wax; Segna; Vandersloot, 1995.).

3. DISCUSSÃO

Apesar de ser um evento raro, em torno de um por cento na literatura, a intoxicação por sulfato de magnésio pode ser fatal, além de aumentar a morbimortalidade materna e fetal (Akbar et al.,2020.). A sintomatologia tende a ser inespecífica no início do quadro, fato que dificulta no seu diagnóstico precoce. Por isso, é mister que profissionais que exerçam sua função diretamente com esse perfil de pacientes estejam atentos a mudanças no padrão clínico e tenham a intoxicação por sulfato de magnésio como hipótese diagnóstica em mulheres que apresentem náuseas, êmese e mal-estar geral (Wax; Segna; Vandersloot, 1995.). Além disso, foi demonstrado que alterações eletrocardiográficas podem estar presentes antes de sintomas mais graves, a saber a parada respiratória, ocorrerem (Bohman; Cotton, 1990). Ademais, essa complicação deve ser considerada em pacientes que não possuem recuperação anestésica adequada e estavam em uso de sulfato de magnésio (Mcdonnel; Muchatuta; Paech, 2010.).

Erros técnicos foram uma causa considerável de hipermagnesemia sintomática. Logo, é necessário que os especialistas estejam atentos e preparados no que diz respeito à administração desse medicamento. Bombas de infusão contínua devem conter a identificação da substância em lugares de fácil visualização (Mcdonnel; Muchatuta; Paech, 2010.). Além disso, ao transportar uma paciente utilizando esse fármaco, deve-se checar seu posicionamento na bomba de infusão contínua logo após ocorrer a troca de macas (Wax; Segna; Vandersloot, 1995.).

Grávidas com acometimento renal tendem a ter um maior acúmulo de magnésio, elevando seus níveis séricos, se intensificando ainda mais quando há presença de oligúria ou anúria. Devido a isso, a monitorização da diurese de pacientes com quadros graves de pré-eclâmpsia deve ser feita. Além disso, a administração intramuscular foi associada a maiores taxas de intoxicação. A hipótese da preferência por esse meio de administração foi a indisponibilidade de bombas de infusão contínua nas unidades de saúde. Gestantes com uso prolongado de sulfato de magnésio tendem a serem mais susceptíveis, por isso devem ser monitoradas a fim de diagnosticar precocemente o quadro de intoxicação (Akbar et al.,2020.).

As consequências fetais da intoxicação materna por esse eletrólito são pouco discutidas na literatura. Índices Apgar diminuídos nesse grupo de pacientes deve levar o profissional responsável a cogitar hipótese de intoxicação neonatal pelo magnésio e realizar rastreio sempre que possível (Mcdoneel; Muchatuta; Paech, 2010. Herschel; Mittendorf, 2001). Feto pequeno para idade gestacional e baixo peso ao nascer foram associados a intoxicação por magnésio, porém deve-se considerar essas condições como possivelmente decorrentes da gravidade da hipertensão específica da gestação (Akbar et al., 2020.).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intoxicação por sulfato de magnésio, apesar de rara, é um causa importante de complicação periparto. A quantidade relativa dessa complicação em gestantes e puérperas que recebem esse tratamento pode ser baixa, porém, ao comparar em números absolutos tende a se tornar importante. Por isso, é necessário que pacientes que necessitem dessa terapia sejam monitorizadas por meio de sinais vitais e exames

clínicos seriados, principalmente gestantes que possuam algum nível de acometimento renal, destacando-se pacientes oligúricas os anúricas.

Outrossim, a administração intramuscular da medicação foi associada a maior probabilidade de intoxicação, sendo a via intravenosa mais segura e por isso, deve ser a primeira escolha. A criação de protocolos para seu diagnóstico deve ser realizada e as equipes que desenvolvem seu trabalho diretamente com esse grupo devem ser treinadas com o fito de identificar e tratar precocemente casos dessa complicação. A literatura possui poucas informações a respeito dessa temática, destacando-se para o acometimento fetal dessa complicação, por isso são necessários mais estudos a fim de elucidar gestantes que possuam maiores riscos de intoxicação, além de definir as possíveis complicações para o feto ou recém-nascido e como identificá-las.

AGRADECIMENTOS

A Deus, porque sem Sua graça que se renova a cada manhã, não teria conseguido chegar até aqui. A minha esposa por sempre me apoiar e me ajudar. À professora Suéle pela disponibilidade de orientar esse trabalho.

REFERÊNCIAS

- AKBAR, Muhammad Ilham Aldika et al. Magnesium intoxication in women with preeclampsia with severe features treated with magnesium sulfate. *Hypertension in Pregnancy*, v. 39, n. 3, p. 221-227, 2020.
- BIDEAU, Robin et al. Acute hypermagnesemia and respiratory arrest following infusion of MgSO₄ for tocolysis. *Clinica chimica acta*, v. 285, n. 1-2, p. 191-193, 1999.
- BOHMAN, Van R.; COTTON, David B. Supralethal magnesemia with patient survival. *Obstetrics & Gynecology*, v. 76, n. 5 Part 2, p. 984-985, 1990.
- HERSCHEL, Marguerite; MITTENDORF, Robert. Tocolytic magnesium sulfate toxicity and unexpected neonatal death. *Journal of Perinatology*, v. 21, n. 4, p. 261-262, 2001.
- MCDONNELL, N. J.; MUCHATUTA, N. A.; PAECH, M. J. Acute magnesium toxicity in an obstetric patient undergoing general anaesthesia for caesarean delivery. *International journal of obstetric anaesthesia*, v. 19, n. 2, p. 226-231, 2010.
- SWARTJES, J. M.; SCHUTTE, M. F.; BLEKER, O. P. Management of eclampsia: cardiopulmonary arrest resulting from magnesium sulfate overdose. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 47, n. 1, p. 73-75, 1992.

TANG, Feige et al. A case report: magnesium intoxication occurring in the process of total serum magnesium decrease. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 36, n. 1, p. 174-177, 2010.

WAX, J. R.; SEGNA, R. A.; VANDERSLOOT, J. A. Magnesium toxicity and resuscitation--an unusual cause of postcesarean evisceration. ***International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics***, v. 48, n. 2, p. 213-214, 1995.

CAPÍTULO VII

EXCESSO FAZ MAL: RISCOS DA INTOXICAÇÃO POR VITAMINA D NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

EVERYTHING IN EXCESS IS HARMFUL: RISKS OF VITAMIN D POISONING IN THE PEDIATRIC POPULATION

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-7

Ana Luiza Pinheiro Campêlo ¹

Camila Dória Mota ¹

Camila Barbosa Araújo ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

² Professora Doutora do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS e da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

A intoxicação por vitamina D na população pediátrica não é um evento comum, mas, diante da disseminação de seus efeitos benéficos, torna-se necessário identificar precocemente as manifestações clínicas que as crianças podem apresentar em caso de intoxicação. Portanto, este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica para investigar os sinais e sintomas de intoxicação por vitamina D na faixa etária pediátrica. Uma pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases de dados MEDLINE, LILACS e EMBASE, resultando na inclusão de cinco artigos publicados entre 2019 e 2024. As principais manifestações clínicas relatadas nos casos de intoxicação são alterações gastrointestinais, renais e neurológicas. A identificação precoce desses sintomas é fundamental para o diagnóstico e manejo adequados desses pacientes, evitando complicações agudas e graves. Assim, destaca-se a importância da vigilância médica, incluindo a monitorização dos níveis séricos de vitamina D, além da conscientização dos pais e cuidadores a respeito da administração correta e devidamente orientada do suplemento vitamínico.

Palavras-chave: Intoxicação. Vitamina D. Criança.

ABSTRACT

Vitamin D poisoning in the pediatric population is not a common event, but, given the spread of its beneficial effects, it is necessary to identify early the clinical manifestations that children may present in case of poisoning. Therefore, this study aimed to review the scientific literature to investigate the signs and symptoms of vitamin D toxicity in the pediatric age group. A bibliographical search was conducted in the MEDLINE, LILACS and EMBASE databases, resulting in the inclusion of five articles published between 2019 and 2024. The main clinical manifestations reported in cases of poisoning are gastrointestinal, renal and neurological changes. Early identification of these symptoms is essential for the adequate diagnosis and management of these patients, avoiding acute and serious complications. Thus, the importance of medical surveillance is highlighted, including monitoring serum vitamin D levels, in addition to raising awareness among parents and caregivers regarding the correct and properly guided administration of the vitamin supplement.

Keywords: Poisoning. Vitamin D. Child.

1. INTRODUÇÃO

A vitamina D é um hormônio esteroide que desempenha importante papel na saúde, especialmente na população pediátrica, contribuindo para a manutenção da saúde óssea e dos níveis de cálcio (AGYLAR, 2021). Todavia, os efeitos da vitamina D parecem ir além do metabolismo ósseo, com estudos que apontam relação com o sistema imune, atuando na regulação e diferenciação de células *natural killer*, linfócitos e macrófagos, além da produção de citocinas. A vitamina D também é capaz de reduzir o risco de diabetes mellitus, prevenir câncer e possui efeito neuroprotetor, podendo reduzir enxaquecas, além de melhorar a condição cardiovascular (MARQUES *et al.*, 2010; LEVITA *et al.*, 2023).

Diante da disseminação da vitamina D como suplemento ideal para o bem-estar geral da população, torna-se necessário orientar a prescrição adequada, evitando, em contrapartida, sua superdosagem e consequente intoxicação (AL ALWAN *et al.*, 2022). A suplementação de vitamina D deve ser realizada de maneira racional, levando em consideração fatores como amamentação exclusiva, exposição solar insuficiente, pele morena, obesidade, dificuldade de absorção de gordura na dieta, *bypass* gástrico e osteoporose (GALVÃO *et al.*, 2013; AL ALWAN *et al.*, 2022).

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pediatria (2022) orienta a suplementação profilática de vitamina D a partir da primeira semana de vida até os 12 meses e dos 12 aos 24 meses, inclusive para crianças em aleitamento, independentemente da região do país, continuando a suplementação se pertencerem ao grupo de risco para deficiência da vitamina.

A intoxicação por vitamina D (IVD) é incomum em crianças, segundo Nauwynck *et al.* (2022), mas pode levar a complicações agudas e graves, como fibrilação ventricular, coma e insuficiência renal aguda decorrentes da hipercalcemia. A IVD pode ocorrer de maneira exógena, devido às altas doses administradas pelas famílias ou à prescrição empírica de suplementação pelos profissionais da saúde (AL ALWAN *et al.*, 2022). Já a IVD por causa endógena está associada a doenças congênitas, como a síndrome de Williams-Beuren, e doenças granulomatosas, como tuberculose, sarcoidose, hanseníase, doenças fúngicas, entre outras. A hipercalcemia ocorre nesses casos, apesar da suplementação segura, obedecendo às doses recomendadas, em

virtude de uma desregulação de seu metabolismo (MARCINOWSKA-SUCCHOWIENSKA et al., 2018).

O nível sérico de vitamina D é avaliado através da 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), que representa sua forma circulante em maior quantidade, com meia-vida de duas semanas (MARQUES *et al.*, 2009). É importante realizar a dosagem dos níveis tanto para iniciar a suplementação quanto para o acompanhamento, em que valores acima de 100 ng/mL (250 nmol/L) são definidos como hipervitaminose D e valores acima de 150 ng/mL (375 nmol/L) definem intoxicação por vitamina D (LIM, THADHANI, 2020).

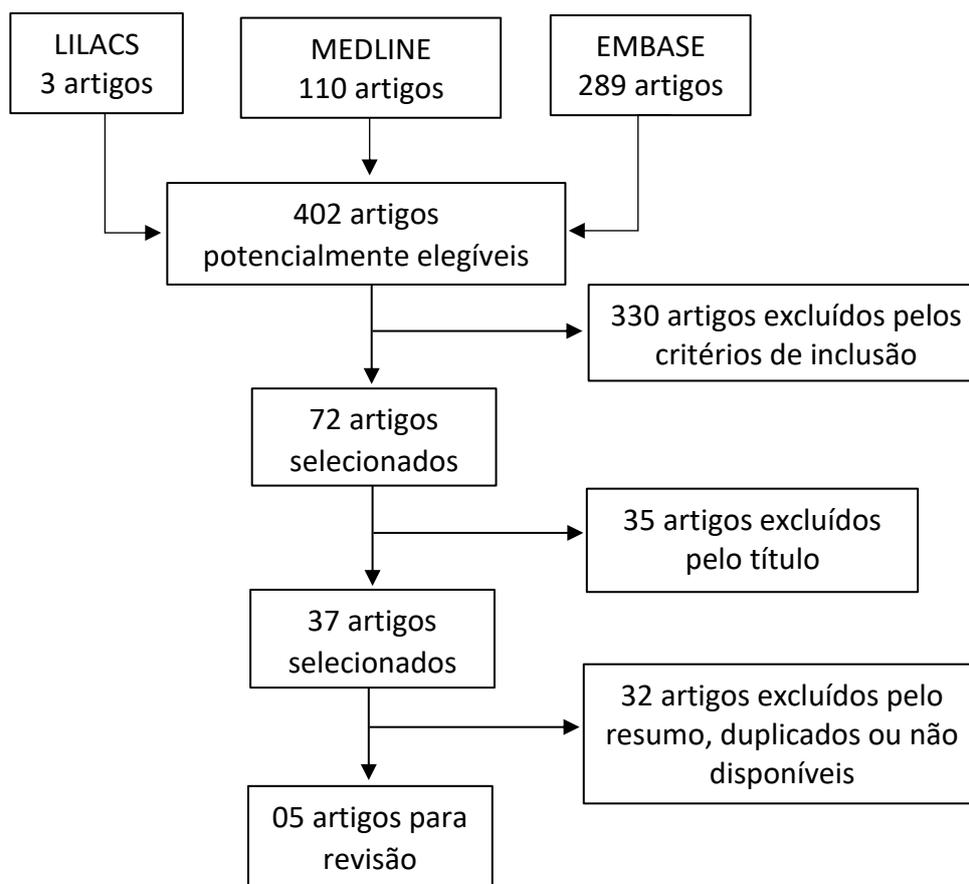
A supervalorização dos benefícios da vitamina D pode estimular o uso indiscriminado através da autoprescrição de doses superiores às recomendadas, uma vez que é comercializada livremente (MARCINOWSKA-SUCCHOWIENSKA *et al.*, 2018). Diante do exposto, o estudo tem como objetivo revisar a literatura científica vigente acerca dos sinais e sintomas de intoxicação por vitamina D na faixa etária pediátrica, reforçando a importância da monitorização dos níveis séricos na manutenção do efeito benéfico da terapia quando necessária.

2. METODOLOGIA

O presente estudo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, LILACS via Portal BVS e Embase via Portal CAPES, através da utilização dos descritores de cada base: Intoxicação, Vitamina D e Criança para LILACS; Intoxication, Vitamin D e Child para MEDLINE; e "Vitamin D intoxication" e Child para EMBASE, e suas combinações através dos operadores booleanos AND.

Foram incluídos artigos originais e relatos de caso, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre os anos 2019 e 2024, com temática pertinente ao objeto de estudo. Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados e os que não estavam disponíveis na íntegra, tendo sido selecionados cinco estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de cinco artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados nos Quadro 1 e 2.

Quadro 1 - Quadro referente aos tipos de estudo, causa da intoxicação e níveis séricos alterados.

Autor/ano	Tipo estudo	População	Idade	Causa intoxicação	Nível sérico 25(OH)D ¹	Nível séricos Cálcio	Nível séricos PTH ²
ÇAGLAR, ÇAGLAR, 2021.	Retrospectivo	38 crianças	0,3 e 4 anos (mediana : 1,4)	Sem prescrição médica; Erro fabricação; Prescrição inadequada	459 mg/dL	4,07 mmol/L	3,5 pg/mL
LIN <i>et al.</i> , 2022.	Retrospectivo	44 crianças	7 a 62 meses	Erro de fabricação	149,9 ng/ml	10,8 mg/dL	4,1 pg/mL
NAUWYNC K <i>et al.</i> , 202.2	Relato de caso	1 criança	4 anos	Erro de fabricação	1675 µg/L	8,8 ng/ml	4,99 mmol/L

Autor/ano	Tipo estudo	População	Idade	Causa intoxicação	Nível sérico 25(OH)D ¹	Nível séricos Cálcio	Nível séricos PTH ²
SHAMIM <i>et al.</i> , 2023.	Retrospectivo	197 crianças	3,7 anos (IIQ: 9,3-1,9 anos)	Prescrição inadequada	70,1 ng/ml (IQR: 100ng/ml)	9,8 mg/dL (IQR: 7,2mg/dL)	-
TRIPTY <i>et al.</i> , 2021.	Relato de caso	1 criança	14 meses	Prescrição inadequada	> 150 ng/ml	15,7 mg/dL	< 0,23 g/mL

* 25(OH)D¹ - 25-hidroxi vitamina D; PTH² - Paratormônio

Fonte: Autoria própria.

A suplementação pediátrica de vitamina D é frequentemente utilizada para tratar deficiências e insuficiências desse micronutriente. Suas indicações principais abrangem uma variedade de condições, incluindo dor, atraso no desenvolvimento, deficiência de vitamina D, infecções torácicas recorrentes, retardo no crescimento, estatura abaixo do esperado, arqueamento das pernas, fraturas acidentais, complicações puberais, convulsões, doenças hepáticas, disfunções da tireoide, diabetes, leucemia, síndrome de Down e enxaquecas (SHAMIM *et al.*, 2023).

A prescrição excessiva por motivos clínicos, sem evidência radiológica ou avaliação dos níveis séricos de 25(OH)D, resulta em tratamento desnecessário que pode levar a níveis elevados de vitamina D (SHAMIM *et al.*, 2023). Segundo Galior *et al.* (2018), as principais causas de intoxicação por vitamina D em crianças incluem falhas na produção, interpretação inadequada ou incorreta das doses recomendadas e administração equivocada pelos pais.

A intoxicação por vitamina D (IVD) manifesta-se com alterações metabólicas como hipercalcemia, hipercalciúria e redução da atividade do PTH (GALIOR *et al.*, 2018). De acordo com Vogiatzi, Jacobson-Dickman e Deboer (2014), IVD é definida quando a concentração sérica de 25(OH)D é ≥ 150 ng/ml. A hipercalcemia é classificada como leve quando o cálcio sérico está entre 10,5 - 12 mg/dL, moderada entre 12 - 14 mg/dL, e crise hipercalcêmica quando > 14 mg/dL (CARROLL *et al.*, 2003). A lesão renal aguda é diagnosticada quando há $\geq 1,5$ vezes o nível normal de creatinina (Cr) (DEVARAJAN *et al.*, 2013). A hipercalciúria é definida como uma relação Ca/Cr na urina $> 0,8$ mg/mg para idades de 0 a 6 meses, $> 0,6$ mg/mg para 7 a 24 meses, e $> 0,2$ mg/mg para > 24 meses (SARGENT *et al.*, 1993).

No estudo de Lin *et al.* (2022), a maioria dos pacientes apresentou níveis elevados de 25(OH)D e cálcio, juntamente com atividade suprimida do PTH; entretanto, como os pacientes haviam descontinuado o suplemento por um período variável antes do exame, nem todos os pacientes apresentaram esses resultados.

Quadro 2 - Quadro referente aos principais achados relacionados à alterações por excesso de vitamina D obtidos por meio dos artigos analisados.

Autor/ano	Alterações Gastrointestinais	Alterações Neurológicas	Alterações Renais	Outros
ÇAGLAR, ÇAGLAR, 2021.	Vômito ↓ Apetite Constipação Dor abdominal	Hipotonia	Poliúria Polidipsia Nefrocalcinose	Desidratação Febre Dor óssea
LIN <i>et al.</i> , 2022.	Náusea Vômito ↓ Apetite Constipação Dor abdominal	Fraqueza muscular	Poliúria Polidipsia Nefrocalcinose	Ganho ponderal lento Cãibra muscular
NAUWYNCK <i>et al.</i> , 202.2	↓ Apetite Constipação Dor abdominal	-	Poliúria Polidipsia	Fadiga Perda de peso
SHAMIM <i>et al.</i> , 2023.	Vômitos ↓ Apetite Constipação Dor abdominal	Apatia Dificuldade concentração	Poliúria	-
TRIPTY <i>et al.</i> , 2021.	Vômito	Letargia Hipotonia Hiporreflexia Perda controle cervical	-	-

Fonte: Autoria própria.

LIN *et al.* (2022), e ÇAGLAR, ÇAGLAR (2021) relataram o desenvolvimento de sintomas induzidos por hipercalcemia, assim como nefrocalcinose após overdose de vitamina D. Os sintomas da hipercalcemia e da hipervitaminose diminuíram após tratamentos que incluíram fluido intravenoso, administração de furosemida, bifosfato, prednisolona e citrato de potássio.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de nefrocalcinose em crianças incluem idade mais jovem, peso corporal mais baixo e área de superfície corporal menor, além de níveis elevados de 25(OH)D e cálcio (LIN *et al.*, 2022). Esses achados corroboram os de Koçyigit *et al.* (2017), que indicam idade, dose de suplementação de vitamina D e nível sérico de 25(OH)D antes da intoxicação como contribuintes para o desenvolvimento de hipercalcemia.

Shamim *et al.* (2023), Lin *et al.* (2022), Nauwynck *et al.* (2022), e ÇAGLAR, ÇAGLAR (2021) relataram alterações renais com sintomatologia de poliúria e polidipsia. Nestes casos, a ingestão dietética de cálcio de todos os pacientes foi restrita até que a normocalcemia fosse alcançada.

A hipercalcemia desempenha um papel significativo na manifestação dos sintomas associados à intoxicação por vitamina D. Nos estágios iniciais, os sintomas predominantemente envolvem o trato gastrointestinal, caracterizados principalmente por vômitos, anorexia, constipação e dor abdominal (ÇAGLAR, ÇAGLAR, 2021). Nauwynck *et al.* (2022) descrevem apenas constipação e dor abdominal em seu caso. Para Shamim *et al.* (2023), as principais características gastrointestinais apresentadas foram dor abdominal, prisão de ventre, diminuição do apetite e vômitos. Shamim *et al.* (2023) descrevem, em seu estudo, que todas as características, exceto a hipertensão persistente, são comparáveis aos sintomas observados na literatura.

Segundo Tripty *et al.* (2021), manifestações neurológicas, como hipotonia, hiporreflexia e encefalopatia, observadas no caso, são menos frequentemente reportadas. Shamim *et al.* (2023) referiu encontrar sintomas de apatia e dificuldade de concentração, e descreveu outros achados como enxaqueca e convulsão, mas em menor frequência. Para Lin *et al.* (2022), as manifestações comuns de hipervitaminose D relatadas no estudo foram todas, exceto a hipertensão persistente, comparáveis aos sintomas observados na literatura.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos revisados, é possível identificar que a intoxicação por vitamina D em crianças revela uma gama diversificada de manifestações clínicas, com destaque para os sintomas gastrointestinais predominando nos estágios iniciais. A hipercalcemia se destaca como consequência relevante e embora menos comum, as manifestações neurológicas também podem surgir. A identificação precoce desses sintomas é fundamental para um diagnóstico e tratamento adequados, destacando a importância da vigilância médica e da conscientização dos pais sobre a administração correta de suplementos vitamínicos.

REFERÊNCIAS

- AL ALWAN, I. *et al.* An infant with asymptomatic vitamin D Intoxication: a prolonged and sustainable recovery. **Case Reports in Endocrinology**, v. 2022, p. 1-15, 2022.
- CARROLL MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. **American Family Physician** v.67, n. 9, p. 1959–1966, 2003.
- ÇAGLAR, A., ÇAGLAR, Tuğçe. Vitamin D intoxication due to misuse: 5-year experience. **Archives de Pediatrie**, v. 28, n. 3, p. 222–225, 2021.
- DEVARAJAN, P. Pediatric acute kidney injury: diferent from acute renal failure but how and why. **Current Pediatric Reports**, v. 1, n. 1, p. 34–40, 2013.
- GALIOR, K.; GREBE, S.; SINGH, R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D defciency: a review of case reports. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 953, 2018.
- GALVÃO, L. *et al.* Considerações atuais sobre a vitamina D. **Revista Brasília Médica**. v. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.
- KOÇYIGIT, C.; ÇATLI, G.; INCE, G. *et al.* Can stoss therapy be used in children with vitamin D deficiency or insufficiency without rickets? **Journal of Clinical Research Pediatric Endocrinology**, v. 9, n. 2, p. 150–155, 2017.
- LEVITA, J. *et al.* Clinical toxicology of vitamin D in pediatrics: a review and case reports. **Toxics MDPI**. v. 11, n. 642, p. 1-15, 2023.
- LIM, Kenneth; THADHANI, Ravi. Toxicidade da vitamina D. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, n. 2, p. 238-244, 2020.
- LIN, Tzu-Hua *et al.* Nephrocalcinosis in children who received high-dose vitamin D. **Pediatric Nephrology**. v. 37, n. 10, p. 2471–2478, 2022.
- MARCINOWSKA-SUCCHOWIENSKA, E. *et al.* Vitamin D toxicity- A clinical perspective. **Frontiers in Edocrinology**, v.9, n. 550, p. 1-15, 2018.
- MARQUES, C. *et al.* A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.
- NAUWYNCK, E. *et al.* Everything in excess is opposed to nature, even vitamin D: a case report. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports**, 21-0181, 2022.
- SARGENT. J. D. *et al.* Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. **The Journal of Pediatrics**, v. 123, n. 3, p. 393–397, 1993.

SHAMIM, Nazia *et al.* Inappropriate supplementation of Vitamin D can result in toxicity: a cross-sectional study of paediatrics population. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 73, n. 3, p. 500-504, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Manual de suporte nutricional da Sociedade Brasileira de Pediatria**. Rio de Janeiro: Departamento científico de Suporte Nutricional da Sociedade Brasileira de Pediatria, 2ª ed., 2020.

TRIPTY, Naik *et al.* Vitamin D intoxication presenting as subacute encephalopathy - a case report. **Child Neurology Open**, v. 8, p. 1-4, 2021.

VOGIATZI, M. G.; JACOBSON-DICKMAN, E.; DEBOER, M. D. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 4, p.1132–1141, 2014.

CAPÍTULO VIII

EFEITOS TÓXICOS DECORRENTE DO USO CRÔNICO DE CARBONATO DE LÍCIO

TOXIC EFFECTS OF CHRONIC USE OF LITHIUM CARBONATE

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-8

Camila Dória Mota¹

Camila Barbosa Araújo¹

Ana Luiza Pinheiro Campêlo¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

² Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS e da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

O carbonato de lítio é um medicamento largamente utilizado no tratamento de transtornos bipolares e unipolares há mais de seis décadas, atuando como agente estabilizador do humor, bem como redutor do risco de tentativas de suicídio. Todavia, essa terapêutica de uso crônico oferece riscos de intoxicação aos pacientes, principalmente com o uso concomitante de outras medicações. A ingestão prolongada de carbonato de lítio pode causar lesões em diversos órgãos, destacando-se a lesão renal e cerebral, culminando na síndrome da neurotoxicidade irreversível causada pelo lítio (SILENT). Neste contexto, o objetivo deste trabalho consistiu em realizar uma revisão da literatura científica atual acerca dos efeitos tóxicos relacionados ao uso crônico de lítio. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS e EMBASE, a partir da qual foram selecionados seis artigos publicados entre 2019 e 2024 para compor esta revisão. Os resultados dos trabalhos mostram a relevância da monitorização regular dos níveis séricos de lítio e a avaliação dos parâmetros clínicos para garantir a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com carbonato de lítio. É necessário, portanto, considerar fatores como idade, sexo, condições médicas preexistentes e interações medicamentosas, adotando um plano de tratamento individualizado para a utilização deste fármaco.

Palavras-chave: Toxicidade de drogas. Carbonato de lítio. Interações medicamentosas. Efeitos colaterais.

ABSTRACT

Lithium carbonate is a medication widely used in the treatment of bipolar and unipolar disorders for more than six decades, acting as a mood stabilizing agent, as well as reducing the risk of suicide attempts. However, this chronically used therapy poses risks of intoxication to patients, especially with the concomitant use of other medications. Prolonged ingestion of lithium carbonate can cause damage to various organs, including kidney and brain damage, culminating in the syndrome of irreversible neurotoxicity caused by lithium (SILENT). In this context, the objective of this work was to carry out a review of the current scientific literature on the toxic effects related to the chronic use of lithium. To this end, a bibliographical search was conducted in the MEDLINE, LILACS and EMBASE databases, from which six articles published between 2019 and 2024 were selected to compose this review. The results of the work show the relevance of regular monitoring of serum lithium levels and the evaluation of clinical parameters to ensure the safety and effectiveness of long-term treatment with lithium carbonate. It is therefore necessary to consider factors such as age, sex, pre-existing medical conditions and drug interactions, adopting an individualized treatment plan for the use of this drug.

Keywords: Drug toxicity. Lithium carbonate. Drug interactions. Side effects.

1. INTRODUÇÃO

O carbonato de lítio (CL) é um fármaco amplamente utilizado desde 1963 no tratamento e prevenção de episódios maníacos e depressivos em transtornos bipolares e unipolares. Trata-se de um medicamento cujo uso está bem caracterizado na literatura médica e bem estabelecido no mercado, sendo reconhecido como o principal agente estabilizador do humor (CIPRIANI *et al.*, 2013; ORUCH *et al.*, 2014.) Estudos demonstram que o CL reduz significativamente o risco de tentativas de suicídio em transtornos bipolares e depressão maior (CIPRIANI *et al.*, 2013).

O uso de medicações concomitantes ao CL pode causar aumento da neurotoxicidade devido ao aumento dos níveis séricos de lítio (FINLEY *et al.*, 2016.). De acordo com Oruch *et al.* (2014), as concentrações séricas alvo estacionárias seguras de lítio variam de 0,5 a 1,2 mmol/L. A sua absorção é pelo trato gastrointestinal após 8 horas, com pico de nível sérico entre 2 e 4 horas e meia-vida variando de 12 a 36 horas, esta meia-vida pode aumentar até 58 horas na terapia em pacientes crônicos (OKUSA; CRYSTAL, 1994). O CL não se liga às proteínas, por isso move-se livremente na corrente sanguínea, entrando nas células de vários órgãos, como fígado, músculo, cérebro, rim e glândula tireoide.

A ingestão prolongada de CL pode resultar em reações adversas que afetam vários órgãos, incluindo as glândulas renais, tireoide e paratireoide. A lesão renal primária inclui diabetes *insipidus* nefrogênico, diabetes crônico, nefropatia tubulointersticial e injúria renal aguda (GONG *et al.*, 2016; MARKOWITZ *et al.*, 2000). Os eventos adversos associados ao uso de CL podem representar situações de risco à vida, uma preocupação relevante em pacientes idosos, devido à propensão ao uso de múltiplos medicamentos (NAKAMURA *et al.*, 2015.)

Apesar dos mais de 60 anos de uso do carbonato de lítio, o mecanismo exato de sua ação terapêutica no cérebro e efeitos colaterais em vários órgãos e sistemas do corpo, ainda merece investigação (BARROILHET; GHAEMI, 2020).

Diante do exposto, o estudo tem como objetivo revisar a literatura científica vigente acerca dos efeitos tóxicos relacionados ao uso crônico de CL, a fim de identificar os principais efeitos deletérios decorrentes do uso contínuo da medicação e as opções

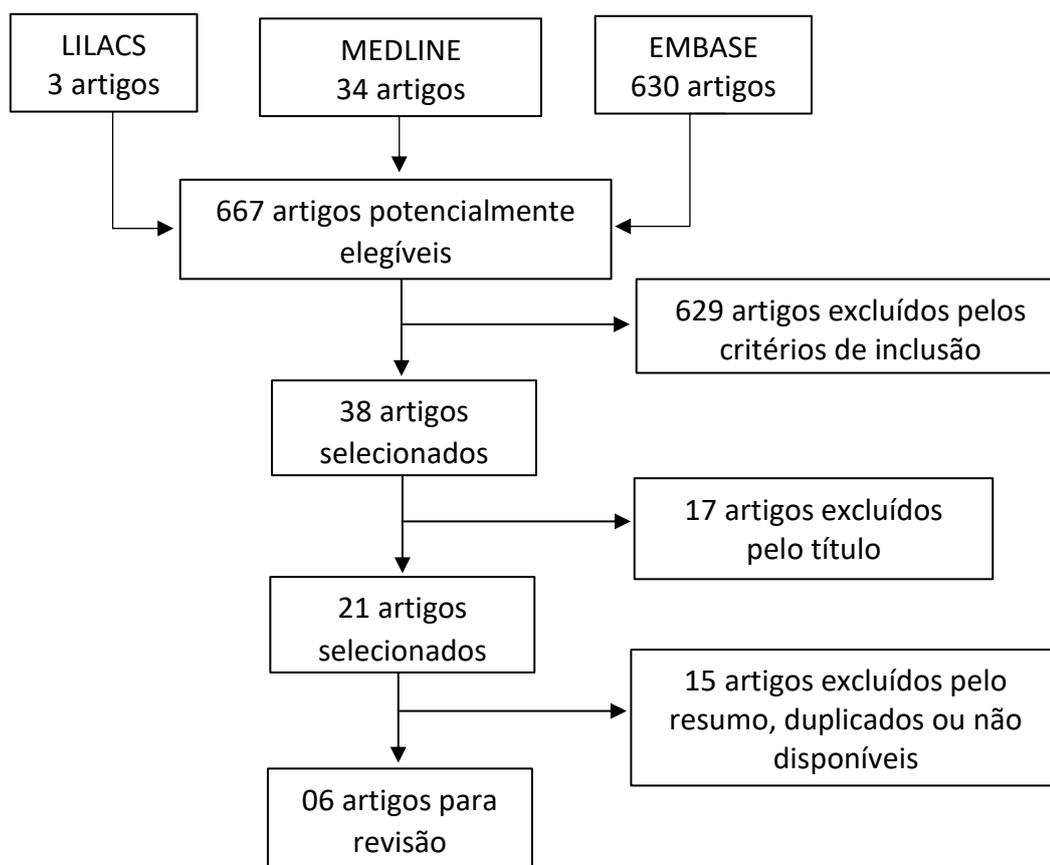
terapêuticas para manejar tais pacientes após intoxicações decorrentes de seu uso crônico.

2. METODOLOGIA

O presente estudo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, LILACS via Portal BVS e Embase via Portal CAPES, através da utilização dos descritores de cada base: Toxicidade de Drogas e Carbonato de Lítio, na LILACS; *Drug Toxicity* e *Lithium Carbonate*; na MEDLINE, *Drug Toxicity* e *Lithium Carbonate*, na EMBASE, e suas combinações através do operador booleano AND.

Foram incluídos artigos originais e relatos de caso em humanos, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2019 e 2024, com temática pertinente ao objeto de estudo. Foram excluídos artigos duplicados e os que não estavam disponíveis na íntegra, tendo sido selecionados seis estudos para compor esta revisão (Figura 1).

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de seis artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Resumo dos achados obtidos nos 6 artigos selecionados.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Pacientes e medicamentos utilizados	Efeitos Adversos	Resultados do exames admissão	Conduta	Desfecho clínico
CUIGNIEZA <i>et al.</i> , 2020.	Relato de caso	67 anos CL 750mg (há décadas) + quetiapina 200mg (por 7 anos) + losartana 100mg + levotiroxina 175mcg + atorvastatina 20mg.	Insuficiência renal crônica atribuída ao uso de lítio.	Lítio sérico: 2,4mmol/L Cr: 1,5m/dL ECG: intervalo QT prolongado Desorientação, tremor grosseiro em repouso e ativo.	Uso do lítio descontinuado, reposição volêmica e UTI (4 semanas). Foi transferido para enfermaria neurológica, diagnosticado com SILENT.	Sequelas incapacitantes, sendo transferido para casa de repouso. Dois anos após evento inicial, ausência de sintomas motores, comportamento flutuante.
NAGAMINE, 2020.	Relato de caso	CL 600mg/dia + azilsartana 20mg/dia + fluvoxamina 50mg/dia uma semana antes da internação	Distúrbio de consciência e espasmos mioclônicos em músculos dos membros superiores	Lítio sério: 3,2mEq/L GJ: 88mg/dL Cr: 2,16mg/dl Na: 143mEq/L K: 5,3mEq/L Ca 9,2mg/ dL ALT: 20U/L AST: 17U/L CK: 43U/L Leucócitos: 8.000 Hemácias:4,31 Hb: 14,1g/dL Ht: 39 %	Medicamentos descontinuados + reanimação hídrica (SF 0,9%).	Retorno da consciência gradual com concentração sérica de lítio em 0,35mEq/ L. Sinais neurológicos (tremores e espasmos mioclônicos) cessaram com o lítio sérico em 0,05mEq/L. Função renal reestabelecida após 2 semanas.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Pacientes e medicamentos utilizados	Efeitos Adversos	Resultados do exames admissão	Conduta	Desfecho clínico
HOMMERS <i>et al.</i> , 2021.	Relato de caso	<p>Caso 1: 73 anos, CL 1g/dia + enalapril 10mg/dia + hidrolorotiazida 12,5mg/dia</p> <p>Caso 2: 67 anos 1998: CL 1g/dia</p> <p>2001: lisinopril 20mg/dia + CL 1,2g/dia</p> <p>2005: CL 1,35g/dia</p> <p>Caso 3: 62 anos 1992: CL 1,125g/dia</p> <p>2006: ramipril 10mg/dia + CL 1,125g/dia</p> <p>2008: CL + ramipril 5mg/dia</p>	<p>Caso 1: Episódio depressivo, leve ataxia e tontura.</p> <p>Caso 2: Resfriado, delírio, ataxia e tremor</p> <p>Caso 3: Sonolência, afasia progressiva e retardo psicomotor.</p>	<p>Caso 1: Lítio 1,41mmol/L; Creatinina 0,9m/dL; TFG 65ml/min/1,73m2 Segundo episódio; Lítio 2,21mmol/L; Creatinina 3,1m/dL; TFG 16ml/min/1,73m2</p> <p>Caso 2: Lítio 4,1mmol/L; Creatini na 4,0m/dL; TFG 16ml/min/1,73m2</p> <p>Caso 3: Lítio 2,61mmol/L; Creatini na 1,15m/dL; TFG 50ml/min/1,73m2</p>	<p>Caso 1: Lítio suspenso por 36h e reiniciado em dose mais baixa; hidroclorotiazid a descontinuada e enalapril mantido.</p> <p>Caso 2: Lítio suspenso e hemodiálise realizada.</p> <p>Caso 3: Lítio suspenso e hemodiálise realizada.</p>	<p>Caso 1: Recebeu alta e acidentalmente, usou lítio e hidroclorotiazid a novamente. Recebeu diálise com alta após 7 semanas.</p> <p>Caso 2: Recebeu alta após 9 semanas em uso de aripiprazol, lamotrigina e melperona</p> <p>Caso 3: Sintomas neurológicos leves em remissão, recebeu alta após 8 semanas, neurologicamente estável e em remissão.</p>
KOBILIANS KII <i>et al.</i> , 2020.	Relato de caso	Mulher, 54 anos em uso de CL 900mg/dia + risperidona 3mg/dia + benzotropina 1mg/dia + lorazepan 0,5mg/dia	PA:101/54mmHg FC: 110bpm Glasgow: 10 Tremor grosseiro e hiperreflexia	Lítio: 1.50 mmol/L; Cr: 115µmol/L; TFG: 46mL/min/1,73m2 ; Na: 146mmol/L; ECG: intervalo QT alargado e inversão de onda T.	Uso do lítio descontinuado, reposição volêmica, com decréscimo do lítio inicial e aumento no D3. Hemodiálise foi realizada.	Apresentou hipernatremia persistente poliúria, desenvolveu diabetes <i>insipidus</i> nefrogênica induzida por lítio. Após alta: substituição de CL por ac. valpróico.
ŁUKAWSKA <i>et al.</i> 2021.	Relato de caso	Carbonato de lítio a 750 mg/dia.	Fadiga, náusea, distensão abdominal, gosto metálico na boca e cefaléia. Progrediu com edema nas pálpebras e nas pernas. Ganho de 9 kg em um mês sem mudanças significativas na dieta. Seguiu com oligúria e urina espumosa	Função renal:Cr 71,61 µmol/L e ureia sanguínea 8,04 mmol/L. SU: pH 5,5 proteína 5,94 g/L 8–10 leucócitos e 0–1 eritrócito por campo de alta potência. Urina de 24h: 7,92 g de proteína. Hb: 8,56 mmol/L, Ht: 45 Leucócitos 10,01 × 109 Na: 138 mmol/L K: 3,76 mmol/L, GJ: 5,90 mmol/L, PCR 1,4 mg/L, Albumina 21 g/L, CT: 15,2 mmol/L,	Lítio gradualmente retirado. 1°: reduzida para 500 mg por 3 dias, 2°: 250 mg pelos 3 dias seguintes 3°: descontinuada. A prescrição foi trocada, introduzindo a lamotrigina e a furosemida.	Completa remissão após descontinuação da medicação.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Pacientes e medicamentos utilizados	Efeitos Adversos	Resultados do exames admissão	Conduta	Desfecho clínico
UWAI; NABEKURA, 2022.	Estudo retrospectivo	1544 usuários de CL entre 2004 e 2020; observando interações medicamentosas com AINES, inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina.	Erupção cutânea, interação medicamentosa e doenças tubulointersticiais. Lítio associado a DM <i>insipidus</i> nefrogênico.	Não disponíveis.	Monitorar níveis séricos de lítio para prevenir interações medicamentosas, além de cautela na prescrição de AINES, inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina.	Não informado.

O lítio é um medicamento amplamente utilizado como estabilizador do humor em pacientes com transtorno bipolar (CUIGNIEZA *et al.*, 2020). Estes transtornos mentais são graves, crônicos e recorrentes, com prevalência de 1 a 2% na população mundial (SOUZA *et al.*, 2013). Classificam-se em transtorno bipolar I e II, sendo o tipo I caracterizado por episódio maníaco, ao passo que no tipo II predomina um episódio depressivo maior (UWAI; NABEKURA, 2022). Todavia, independente da classificação, estes transtornos podem gerar prejuízos à vida do paciente, como dificuldade no relacionamento interpessoal e no autocuidado, podendo levar a graves comprometimentos funcionais (SOUZA *et al.*, 2013).

Segundo Cuignieza (2020), diretrizes recentes recomendam o lítio como primeira linha no tratamento do transtorno bipolar. O controle deste transtorno é alcançado através do tratamento farmacológico contínuo, o que exige acompanhamento multidisciplinar e adesão do paciente. No entanto, esta droga apresenta relatos frequentes de efeitos colaterais graves (CUIGNIEZA, 2020). A intoxicação por lítio pode ser classificada, segundo Kobylanskii (2020), como aguda, crônica ou aguda sobre crônica, sendo importante monitorizar os níveis séricos de lítio, a fim de garantir correto diagnóstico e manejo.

Diante disso, Uwai e Nabeukura (2022) analisaram os eventos adversos a medicamentos em pacientes com transtorno bipolar, utilizando o banco de dado japonês *Adverse Drug Event Report* (JADER) durante o período de 2004 a 2020. Foram investigados 3.521 casos neste estudo, entre eles havia 1.544 usuários de CL, sendo o medicamento mais utilizado. Este fármaco aumentou a incidência de erupção cutânea,

toxicidade a vários agentes e interação medicamentosa, além de apresentar o diabetes *insipidus nefrogênica* como efeito adverso representativo, e apresentar-se como fator de risco para doenças túbulo-intersticiais (UWAI; NABEKURA, 2022).

A intoxicação por lítio e sua estreita relação com a condição renal é citada por Lukawska *et al.* (2021) ao relatar um caso de síndrome nefrótica induzida por lítio, após um mês de uso da medicação. Nesta situação, a suspensão do lítio permitiu a remissão da doença e estava intrinsecamente relacionada ao acompanhamento dos níveis séricos de lítio. Apesar de rara, a síndrome nefrótica é uma complicação grave do tratamento com lítio.

O JADER identificou, ainda, o carbonato de lítio como dotado de alto risco de interação medicamentosa, destacando-se os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) que retardam a eliminação do lítio da circulação (UWAI; NABEKURA, 2022), corroborando achados de Finley *et al.* (2016) que versa a respeito da interação farmacológica de fenitoína, fosfenitoína, carbamazepina, metildopa e antidepressivos tricíclicos com o carbonato de lítio, assim como diuréticos, certos antibióticos (ampicilina, tetraciclina, aminoglicosídeos e metronidazol), anti-inflamatórios não esteroides (AINE), ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Hommers *et al.* (2019) destaca três casos em que a administração de diferentes inibidores da ECA durante vários anos, não apresentaram qualquer intercorrência relatada antes do episódio de intoxicação. Em um dos casos, houve relação com causas secundárias como a desidratação e associação de hidroclorotiazida, desencadeando insuficiência renal aguda no paciente. No caso 2, o uso do lisinopril, substituído no lugar do fosinopril, foi apontado como possível causador da intoxicação, uma vez que este medicamento é excretado majoritariamente por via renal. Foi mencionado, ainda neste caso, o uso do AINE ibuprofeno, aumentando o risco de intoxicação por lítio. No caso 3, a paciente em uso de ramipril, após um quadro de isolamento, depressão e desidratação apresentou concentração sérica de lítio e creatinina elevadas, além de afasia e retardo psicomotor. A paciente foi submetida à hemodiálise e teve alta após oito semanas (HOMMERS *et al.*, 2019).

Nesse sentido, recomenda-se cautela ao administrar inibidores da ECA, apesar de Hommers, *et al.* (2019) considerar seguro o uso de ramipril e carbonato de lítio, com monitoramento ativo dos níveis séricos do CL nestes pacientes, desde que não tenham comprometimento renal.

Kobylianskii *et al.* (2020) menciona a intoxicação por carbonato de lítio como capaz de levar à síndrome da neurotoxicidade irreversível causada pelo lítio (SILENT), caracterizada por sintomas neurológicos que persistem dois meses após a descontinuação do uso deste medicamento (CUIGNIEZA *et al.*, 2020). Apesar de ser considerada uma complicação incomum da toxicidade pelo lítio, é necessário o conhecimento a respeito desta síndrome que pode gerar importante prejuízo funcional ao paciente.

A partir dos estudos revisados sobre os efeitos da intoxicação por carbonato de lítio, observa-se um medicamento de uso contínuo, primeira linha para o tratamento de transtornos de humor, que é capaz de levar o paciente a intoxicações graves, ameaçadoras à vida do paciente ou responsáveis por sequelas irreversíveis. A conduta diante destes pacientes é desafiadora, uma vez que os pacientes em uso de lítio a longo prazo se tornam idosos, portadores de comorbidades, e polimedicados, tornando-se mais suscetíveis à intoxicação por lítio ao longo do tempo. No entanto, recomenda-se um acompanhamento regular desses pacientes a fim de administrar as prescrições dos medicamentos minimizando as possíveis interações medicamentosas e monitorizando os níveis séricos da medicação ativamente.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos revisados, é possível identificar benefícios terapêuticos significativos do lítio no tratamento de transtornos do humor, no entanto, é igualmente importante destacar os desafios associados ao seu uso a longo prazo, como distúrbios renais, hipotireoidismo, ganho de peso e tremores. Embora muitos pacientes tolerem bem o lítio, é essencial manter vigilância sobre sua tolerabilidade individual e ajustar a dose conforme necessário para mitigar potenciais efeitos adversos. A monitorização regular dos níveis séricos de lítio e a avaliação dos parâmetros clínicos são fundamentais para garantir a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo, além de uma abordagem individualizada com base na avaliação abrangente dos riscos e benefícios.

Fatores como idade, sexo, condições médicas preexistentes e interações medicamentosas devem ser considerados ao formular um plano de tratamento personalizado. O campo do tratamento com lítio está em constante evolução, demandando mais pesquisas para aprofundar a compreensão dos seus mecanismos de ação, identificar biomarcadores de resposta ao tratamento e desenvolver estratégias para reduzir os efeitos colaterais em pacientes em uso crônico.

REFERÊNCIAS

- BARROILHET, Sergio *et al.* When and how to use lithium. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 142, p. 161–172, 2020.
- CIPRIANI, Andrea *et al.* Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. **The British Medical Journal**, v. 346, f3646, 2013.
- CUIGNIEZA, Maxine *et al.* SILENT: The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity: A case report with two years follow-up. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 195, n. 106057, 2020.
- FINLEY, PR *et al.* Interações medicamentosas com lítio: uma atualização. **Farmacocinética Clin.** v. 55, p. 925–41, 2016.
- GONG, Rujun *et al.* What we need to know about the effect of lithium on the kidney. **American Journal of PhysiologyRenal Physiology**, v. 311, p.1168–1171, 2016.
- HOMMERS, Leif. *et al.* The Combination of Lithium and ACE Inhibitors: Hazardous, Critical, Possible?. **Clin Drug Investig**, v.39, p.485-489, 2019.
- KOBYLIANSKII, Jane *et al.* A 54-year-old woman with chronic lithium. **CMAJ**, v. 193, p. 1345-1348, 2020.
- ŁUKAWSKA, E. *et al.* Lithium toxicity and the kidney with special focus on nephrotic syndrome associated with the acute kidney injury: A case-based systematic analysis. **Journal of Applied Toxicology**, v. 41, n. 12, p. 1896–1909, 2021.
- MARKOWITZ, Glen *et al.* Lithium nephrotoxicity: A progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, p. 1439–1448, 2000.
- NAGAMINE, Takahiko *et al.* Lithium intoxication in the elderly: a possible interaction between azilsartan, fluvoxamine, and lithium. **Innov Clin Neuroscience**. v. 17, n. 4-6, p. 45–46, 2020.
- NAKAMURA, Masaru *et al.* Sinus node dysfunction after acute lithium treatment at therapeutic levels. **Innov Clin Neuroscie.**; v. 12, p. 18–20, 2015.

- OKUSA, Mark *et al.* Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. **American Journal of Medicine**, v. 97, p. 383–389, 1994.
- ORUCH, R. et al. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 464–73, 2014.
- SOUZA, de C. et al. Transtorno bipolar e medicamentos: adesão, conhecimento dos pacientes e monitorização sérica do carbonato de lítio. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 21, n. 2, 2013.
- UWAI, Y.; NABEKURA, T. Analysis of adverse drug events in patients with bipolar disorders using the Japanese Adverse Drug Event Report database. **Pharmazie**, v. 77, p. 255-261, 2022.

CAPÍTULO IX

EFEITOS DO USO DE ANABOLIZANTES NA SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA HUMANA

EFFECTS OF ANABOLIC USE ON HUMAN SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-9

Maria Eduarda Teles Dantas¹

Vitória Brito Pereira Rufino¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Graduanda do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

² Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS e da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

O uso de esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) tem se tornado uma prática recorrente, especialmente entre atletas de alto desempenho e indivíduos que buscam aprimoramento corporal. Essas substâncias, derivadas da testosterona, são conhecidas por seus efeitos anabólicos que promovem o aumento da massa muscular e da força física. No entanto, seu uso indiscriminado ou em doses supra fisiológicas pode acarretar diversas repercussões na saúde física e reprodutiva dos indivíduos. A prevalência do uso de EAA é significativa, especialmente entre adolescentes e adultos jovens, com taxas alarmantes de infertilidade masculina associadas a esse consumo. Essa tendência ao uso de EAA está intrinsecamente ligada aos padrões estéticos promovidos, que idealizam corpos musculosos e magros como o modelo de beleza ideal. Diante disso, o objetivo deste estudo é revisar a literatura vigente acerca dos principais efeitos relacionados ao uso de anabolizantes para a saúde sexual e reprodutiva humana. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE e SCIENCE DIRECT que possibilitou selecionar artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024, sendo incluídos sete artigos nesta revisão. Os resultados dos estudos analisados apontam a ocorrência de diversos efeitos colaterais, inclusive na saúde sexual, tais como: alterações no eixo adrenal-hipotálamo-hipófise, redução na motilidade espermática e tamanho

testicular, aumento do clítoris e hipogonadismo induzido por uso de anabolizantes em homens. Com isso, apesar dos supostos benefícios associados ao uso de EAA, é imprescindível a promoção de conscientização sobre os riscos à saúde associados ao uso dessas substâncias.

Palavras-chave: Esteroides androgênicos anabolizantes. Fertilidade. Saúde reprodutiva.

ABSTRACT

The use of anabolic androgenic steroids (AAS) has become a recurring practice, especially among high-performance athletes and individuals seeking body enhancement. These substances, derived from testosterone, are known for their anabolic effects that promote an increase in muscle mass and physical strength. However, its indiscriminate use or in supra-physiological doses can have several repercussions on the physical and reproductive health of individuals. The prevalence of EAA use is significant, especially among adolescents and young adults, with alarming rates of male infertility associated with this consumption. This trend towards the use of EAA is intrinsically linked to the promoted aesthetic standards, which idealize muscular and lean bodies as the ideal beauty model. Therefore, the objective of this study is to review the current literature on the main effects related to the use of anabolic steroids on human sexual and reproductive health. To this end, a bibliographical search was carried out in the MEDLINE databases via

Pubmed, EMBASE and SCIENCE DIRECT, which made it possible to select articles published between 2019 and 2024, seven articles being included in this review. The results of the studies analyzed indicate the occurrence of several side effects, including on sexual health, such as: changes in the adrenal-hypothalamus-pituitary axis, reduction in sperm motility and testicular size, enlargement of the clitoris in women and

hypogonadism induced by the use of anabolic steroids in men. Therefore, despite the supposed benefits associated with the use of EAA, it is essential to promote awareness about the health risks associated with the use of these substances.

Keywords: Anabolic androgenic steroids. Fertility. Reproductive health.

1. INTRODUÇÃO

Os esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) são substâncias sintéticas derivadas da testosterona, hormônio sexual que desempenha importante papel no desenvolvimento de caracteres masculinos. O uso não terapêutico dos derivados desse hormônio está sendo empregado principalmente para o aumento do desempenho esportivo e de massa muscular, em especial por atletas de alta performance e indivíduos que buscam o aprimoramento corporal (MULAWKAR *et al.*, 2023).

Além dos efeitos androgênicos no corpo, o mecanismo de ação dos EAA está relacionado a ação anabólica que promove a estimulação nuclear da transcrição do DNA, aumentando a massa e força muscular e induzindo a hipertrofia das fibras tipo I e II. Contudo, este efeito é dose-dependente o que corrobora para a utilização de doses cada vez mais elevadas para atingir o resultado desejado. Essas substâncias também agem limitando o catabolismo devido a sua atuação como antagonista de glicocorticoides, além de estimular a síntese de GH e IGF1 e diminuir fadiga muscular (SBP, 2021).

A prevalência do uso de EAA é de 6% na população masculina mundial, sendo adolescentes e adultos jovens os usuários mais comuns. Estudos atuais evidenciam ainda uma taxa de até 18% de infertilidade masculina entre esses usuários (MULAWKAR *et al.*, 2023). Relatos na literatura referem que a recuperação da espermatogênese após cessar o uso de EAA é limitada a estudos observacionais e dependente de diversos fatores como função testicular antes do uso dos esteroides, droga utilizada, tempo de uso e idade de cessação (DESAI *et al.*, 2023).

A sociedade contemporânea, impulsionada pela era pós-moderna, testemunhou uma transformação significativa na concepção de beleza. Sob forte influência da mídia, os padrões estéticos foram moldados de maneira a promover um corpo considerado "ideal". Esta construção idealizada, entretanto, se distancia da realidade e passa a

representar um conjunto de características físicas inatingíveis para a maioria das pessoas. Os canais midiáticos, por meio de sua ampla presença e influência, têm desempenhado um papel crucial na disseminação desses padrões de beleza que, por vezes, é apresentado sob o pretexto de promover saúde e bem-estar, criando uma ilusão de que alcançar tais padrões físicos é sinônimo de estar em boa forma. Com isso, para muitos, o uso de EAA representa uma alternativa rápida e eficaz para alcançar tais padrões (MACIEL *et al.*, 2022; DINIZ; MUNIZ, 2020).

Adicionalmente aos fins estéticos, os EAA são rotineiramente associados a efeitos benéficos como aumento da libido, melhora no desempenho sexual e aumento da virilidade, sendo essas uma das principais causas para o início ou reinício de seu uso. Contudo, a utilização abusiva desta substância resulta em níveis supra fisiológicos de testosterona que desencadeiam diversos efeitos deletérios ao corpo, dentre eles está a alteração do eixo adrenal-hipotálamo-hipófise, ocasionando uma condição médica chamada de hipogonadismo induzido por EAA. Ademais, outros efeitos associados são a perda do desejo sexual, ginecomastia, disfunção testicular, distúrbios ejaculatórios e até infertilidade (AL HASHIMI, 2022).

Neste sentido, o presente estudo tem como objetivo investigar os principais efeitos relacionados ao uso de anabolizantes para a saúde sexual e reprodutiva humana, considerando seus benefícios e riscos para a saúde física e o impacto social decorrente do uso desenfreado dessa substância, viabilizando, assim, estratégias para conscientizar e prevenir sobre os riscos associados a essa prática.

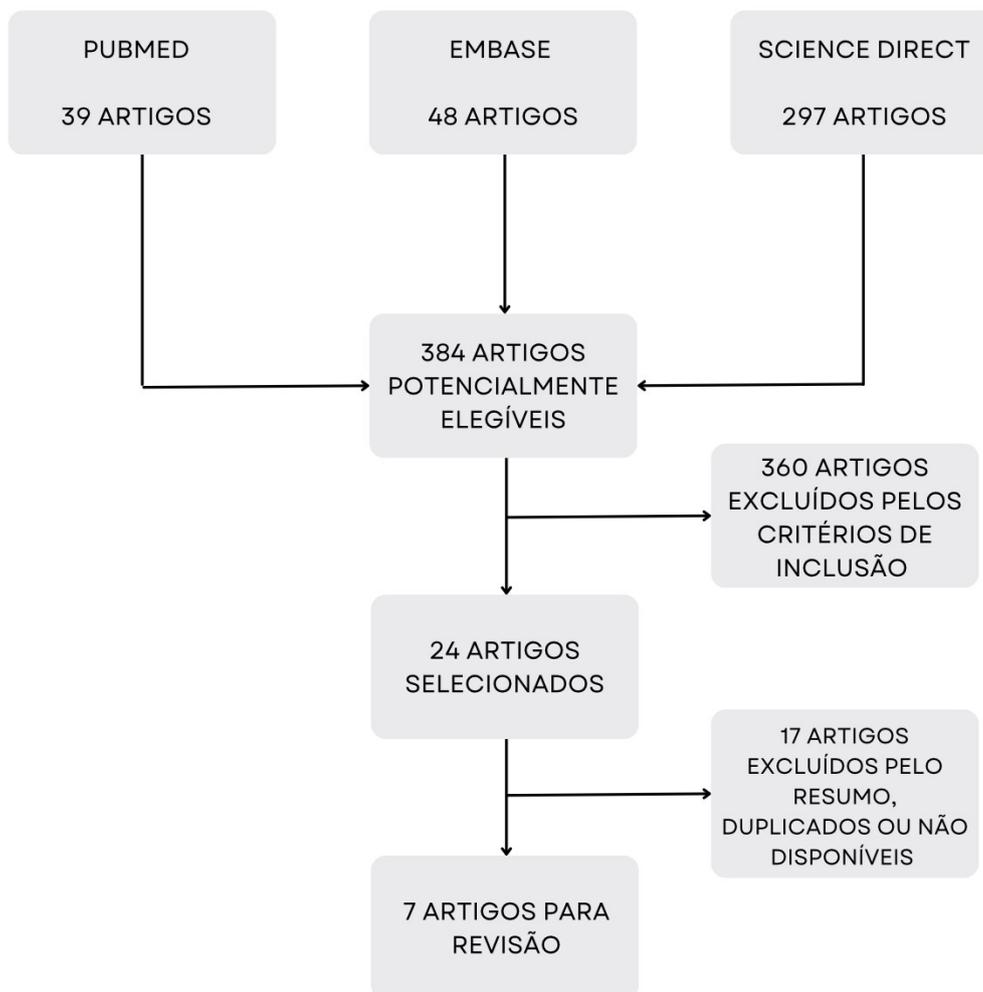
2. METODOLOGIA

O presente estudo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, via Pubmed, SCIENCE DIRECT e EMBASE, via Portal CAPES, através da utilização dos descritores “Anabolic Androgenic Steroids” e “Fertility” combinados através do operador booleano AND.

Foram incluídos artigos originais, publicados nos idiomas português e inglês entre os anos 2019 e 2024, com temática pertinente ao objetivo deste estudo. Foram excluídos os artigos que não estavam disponíveis na íntegra, artigos de revisão, bem como os artigos duplicados nas bases de dados e triagem através da análise dos

resumos, tendo sido selecionados sete estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão bibliográfica resultou na seleção de 7 artigos, cujos principais achados encontram-se representados no Quadro 1.

Quadro 1 - Principais achados obtidos por meio dos artigos revisados.

Autor/ano	Tipo de Estudo	Amostra	Média de idade	Efeitos Positivos	Efeitos Negativos
AL HASHIMI, 2022	Estudo prospectivo randomizado unicêntrico	520 pacientes	20 a 50 anos	Não informado	Hipogonadismo induzido por esteroides anabolizantes; ginecomastia; infertilidade; disfunção testicular
GRANT <i>et al.</i> , 2023a	Estudo qualitativo retrospectivo	100 médicos entrevistados	Não informado	Não informado	Hipogonadismo induzido por esteroides anabolizantes; parada cardíaca
GRANT <i>et al.</i> , 2023b	Estudo observacional transversal	470 pacientes do sexo masculino	18 a 30 anos	Melhora da estética corporal; 51% dos pacientes não apresentaram problemas durante o uso de EAA	Aumento da agressividade; doenças cardiovasculares; distúrbios de saúde mental; infertilidade
HAVNES <i>et al.</i> , 2021	Estudo qualitativo indutivo	16 pacientes do sexo feminino	19 a 46 anos	Aumento da libido	Maior risco de desenvolver efeitos masculinizantes em mulheres; aumento do clítoris
JAMBI <i>et al.</i> , 2024	Estudo observacional transversal	16 pacientes do sexo masculino (10 usuários de EAA e 6 controles)	18 a 50 anos	Melhora do desempenho em atividades físicas	Elevação da enzima ALT; maior risco de lesão hepática em curto prazo de uso
MULAWKAR, 2023	Revisão sistemática com metanálise	9.371 indivíduos, dos quais 2.671 eram usuários de EAA	Não informado	Melhora da função erétil	Níveis reduzidos de FSH e LH; redução do tamanho testicular em usuários de EAA; impacto negativamente nos níveis de gonadotrofina; redução da motilidade espermática; diminuição do tamanho testicular

Autor/ano	Tipo de Estudo	Amostra	Média de idade	Efeitos Positivos	Efeitos Negativos
LYKHONOSOV <i>et al.</i> , 2019	Estudo observacional transversal	550 pacientes	18 a 66 anos	Melhora da performance física	Acne; aumento da próstata; ginecomastia; carcinoma; hepatocelular de Wilms

Fonte: Autoria própria.

O uso crescente de esteroides anabolizantes tornou-se uma questão global de saúde, levando em consideração os inúmeros estudos associando os EAA à efeitos negativos na saúde sexual masculina (AL HASHIMI, 2022). Um estudo realizado em academias de ginástica em São Petersburgo evidenciou que os principais consumidores de EAA eram homens com idade entre 22 e 35 anos, a testosterona foi a droga mais utilizada entre os 51,5% dos entrevistados e a principal fonte de informação sobre os efeitos colaterais do uso de anabolizantes era via internet em 48,5% dos questionários (LYKHONOSOV *et al.*, 2019).

Em relação aos danos hepáticos relacionados ao uso de EAA, Jambi e colaboradores (2024) evidenciaram um aumento na enzima ALT em comparação a indivíduos não usuários e, conseqüentemente, aumento do risco de lesão hepática, mesmo em pouco tempo de uso dos esteroides.

Em relação a saúde sexual feminina, Havnes e colaboradores (2021) evidenciaram que, apesar do aumento de libido na maioria das pacientes, também foi percebido efeitos colaterais como aumento do clítoris, ausência de ovulação e, conseqüentemente, parada da menstruação durante o uso de EAA.

Apesar da falta de consenso mundial sobre os reais efeitos benéficos e deletérios dos EAA, estudos atuais evidenciam que o abuso dessas substâncias está intimamente relacionado com níveis supra fisiológicos de testosterona, resultando em eventos prejudiciais no eixo adrenal-hipotálamo-hipófise, acompanhado por insuficiência da função gonadal e síntese prejudicada de hormônios sexuais (AL HASHIMI, 2022; GRANT *et al.*, 2023a).

Além disso, tem sido demonstrado que o uso de EAA tem um impacto negativo direto na fertilidade masculina, tendo em vista seu efeito na redução dos níveis de gonadotrofinas e concentração de espermatozoides, além da menor motilidade espermática quando comparado a indivíduos que não fazem uso dos esteroides. A longo

prazo, a supressão hormonal causa efeitos na regulação endócrina da espermatogênese, resultando em uma diminuição da produção do hormônio luteinizante que leva a redução na produção de testosterona pelas células de Leydig, podendo resultar em infertilidade masculina. Os principais sinais e sintomas na saúde sexual masculina são: aumento da próstata, ginecomastia, disfunção erétil e testicular, diminuição da libido após a cessação da droga, infertilidade e hipogonadismo secundário ao uso de anabolizantes. Esses efeitos podem ser parcialmente reversíveis a depender do tempo de uso da substância, idade do paciente e manejo adequado (MULAWKAR, 2023; LYKHONOSOV *et al.*, 2019).

Esses efeitos colaterais na saúde sexual dos usuários podem surgir durante o uso de EAA ou após a sua interrupção, tornando-se muitas vezes necessário, o uso de outros medicamentos para amenizar os impactos negativos na fertilidade (MULAWKAR, 2023).

Atualmente, não há tratamento com comprovação científica para o hipogonadismo induzido por EAA. Entretanto, crescente são as taxas de usuários que utilizam terapia pós-ciclo com gonadotrofina coriônica humana ou com moduladores seletivos do receptor de estrogênio para amenizar os sintomas após cessão do uso de EAA, ressaltando a importância de mais estudos sobre a eficácia dessas drogas no controle dos efeitos colaterais do emprego de anabolizantes (GRANT *et al.*, 2023b).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos revisados, é possível identificar que o uso crescente de esteroides anabolizantes pode acarretar diversos efeitos colaterais, sobretudo na saúde sexual. Os principais impactos encontrados foram: alterações no eixo adrenal-hipotálamo-hipófise, redução na motilidade espermática e tamanho testicular, aumento do clítoris em mulheres e hipogonadismo induzido por uso de anabolizantes em homens. Em relação ao tratamento desse tipo hipogonadismo, ainda não há evidências sobre a eficácia do tratamento farmacológico, tornando-se necessário mais estudos sobre sua duração após a cessação do EAA e sobre a eficiência dos tratamentos utilizados.

Por fim, a maior parte dos estudos realizados na área são observacionais e retrospectivos, tornando importante a realização de mais pesquisas clínicas

direcionadas a entender a relação causa-efeito na fertilidade de usuários de EAA, bem como sua possível reversibilidade.

REFERÊNCIAS

- AL HASHIMI, Manaf. The deleterious effects of anabolic androgenic steroid abuse on sexual and reproductive health and comparison of recovery between treated and untreated patients: Single-center prospective randomized study. **Andrologia**, v. 54, n. 11, p. e14576, 2022.
- DESAI, Ankit *et al.* Understanding and managing the suppression of spermatogenesis caused by testosterone replacement therapy (TRT) and anabolic-androgenic steroids (AAS). **Therapeutic Advances in Urology**, v. 14, p. 1-18, 2022.
- DINIZ, Gabriela de Almeida Rezende; MUNIZ, Bruno Vilela. Uso de esteroides anabolizantes e os efeitos psicológicos. **Revista Científica Eletrônica Aplicadas da FAIT**, v. 2, p. 1-14, 2020.
- GRANT, Bonnie *et al.* Survey of endocrinologists managing recovery from anabolic androgenic steroid induced hypogonadism. **Reproduction & Fertility** v. 4, n. 1, p. e220097, 2023.
- GRANT, Bonnie *et al.* The use of post-cycle therapy is associated with reduced withdrawal symptoms from anabolic-androgenic steroid use: a survey of 470 men. **Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy**, v. 18, n. 1, p. 66, 2023.
- HAVNES, Ingrid Amalia *et al.* Anabolic-androgenic steroid use among women – A qualitative study on experiences of masculinizing, gonadal and sexual effects. **International Journal of Drug Policy**, v.95, 2021.
- JAMBI, Shatha *et al.* The assessment of liver function test and fertility hormones in Saudi athletes using anabolic androgenic steroids. **Saudi Pharmaceutical Journal: The Official Publication of the Saudi Pharmaceutical Society**, v. 32, n. 2, p. 101954, 2024.
- LYKHONOSOV, Mykola P.; BABENKO, Alina Yu. The medical aspect of using anabolic androgenic steroids in males attending gyms of Saint-Petersburg. **Problems of Endocrinology**, v. 65, n. 1, p. 19-30, 2019.
- MACIEL, Gyl Everson de Souza *et al.* Aspectos relacionados com o uso de esteroides androgênicos anabolizantes e seus impactos em desportistas. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 36, p. e36183189, 2022.
- MULAWKAR, Prashant Motiram *et al.* Use of Anabolic-Androgenic Steroids and Male Fertility: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Human Reproductive Sciences**, v. 16, n. 4, p. 268-285, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Uso de esteroides anabolizantes androgênicos por adolescentes. [documento online]. São Paulo: SBP, 2021. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23083c-DocCient-Uso_de_esteroides_anabolizantes_androgenicos_por_adl.pdf. Acesso em: 9 maio. 2024.

CAPÍTULO X

MEDICINAL DA CANNABIS NO BRASIL: REGULAMENTAÇÃO JURÍDICA E A ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO EM MEDICAMENTOS À BASE DE CANNABIS

MEDICINAL USE OF CANNABIS IN BRAZIL: LEGAL REGULATION AND THE PERFORMANCE OF PHARMACISTS IN CANNABIS- BASED MEDICINES

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-10

Wagner Arestides Luciano¹
Yasmin Montenegro de Lima²
Maria Aline Barros Fidelis de Moura³

¹ Graduando do curso de Farmácia na Universidade Federal de Alagoas - UFAL

² Graduanda do curso de Farmácia na Universidade Federal de Alagoas - UFAL

³ Docente do curso de Farmácia na Universidade Federal de Alagoas – UFAL

RESUMO

Com o escopo de abordar o tema no tocante aos avanços da legislação brasileira em relação ao uso medicinal da *Cannabis* e a forma legal de atuação do profissional farmacêutico nesse contexto, o presente artigo apresenta como objeto de estudo a demonstração histórica e legislativa e a quebra paulatina de barreiras que impediam o uso medicinal da *Cannabis*, assim como o farmacêutico foi se adequando profissionalmente diante das pesquisas e descobertas ao longo dos anos até os dias atuais. Apesar de, durante muitos anos, a discussão em tela ter tido movimentações tímidas no cenário brasileiro, alguns projetos legislativos tramitaram e outros vem sendo atualizados garantindo avanços importantes. Estes advieram por intermédio do papel desenvolvido pelo judiciário que os asseguraram e abriram precedentes determinantes à importação do produto. Mesmo assim, o acesso ao uso da *Cannabis* medicinal pela população ainda possui algumas dificuldades. A partir do estudo sobre o tema, percebe-se a evidência de que a legislação seja mais aprimorada e revisada, adequando-se aos anseios dos pacientes que necessitam de tratamentos e que o farmacêutico se aproprie do seu papel tão fundamental na dispensação e orientação dos medicamentos à base da *Cannabis*.

Palavras-chave: *Cannabis* medicinal. Legislação. Farmacêutico

ABSTRACT

With the purpose of addressing the topic in terms of advances in Brazilian legislation in relation to the medicinal use of *Cannabis* and the legal form of action of pharmaceutical professionals in this context, the present work presents as its object of study the historical legislative demonstration and the gradual breakdown of barriers that prevented the medicinal use of cannabis, just as the pharmacist has adapted professionally in the face of research and discoveries over the years to the present day. Although, for many years, the discussion on screen has had timid movements in the Brazilian scenario, some legislative projects have been processed and others have been updated, guaranteeing important advances. These came through the role played by the judiciary, which ensured them and set precedents determining the import of the product. Even so, access to the use of medicinal *Cannabis* by the population still presents some difficulties. From the study on the topic, there is evidence that the legislation should be further improved and revised, adapting to the desires of patients who need treatments, and that the pharmacist should take ownership of his fundamental role in dispensing and guiding medications based on *Cannabis*.

Keywords: Medicinal *Cannabis*. Laws. Pharmaceutical.



1. INTRODUÇÃO

Por muitos anos a humanidade vem se utilizando da *Cannabis*. Esta planta tem sido evidenciada como uma importante opção medicinal devido ao seu potencial e caráter farmacológico.

Destarte, isto fez com que o uso medicinal da *Cannabis* se tornasse um dos temas que tem conseguido ampliar espaço nas discussões pelo Brasil e, conforme reconhecimento de que seus benefícios medicinais têm eficácia no tratamento de inúmeras doenças, torna-se fundamental analisar a regulamentação jurídica brasileira, pois ainda existe vácuo legislativo e preconceito em relação ao uso da planta.

A partir do instante em que se promulgou a Lei de Drogas (Lei nº 11.343/2006) que tinha por objetivo determinar normas aplicáveis no sentido de prevenir, promover tratamento, favorecer a reinserção social de pessoas adictas, reprimir à produção, tráfico, posse e uso indevido de drogas, surgiram então primeiros passos para se discutir de maneira mais aprofundada o contexto da *cannabis* no Brasil. Dessa forma, é fundamental discorrer a respeito das questões legais quanto à *Cannabis* em solo brasileiro.

É indispensável salientar que a ANVISA possibilitou a autorização da *Cannabis* para fins medicinais, proporcionando acesso às pessoas que a utilizam para este propósito. Trata-se de um avanço considerável, mas ajustes devem ser feitos para que haja mais equidade entre as pessoas que utilizam os medicamentos derivados deste produto.

Outro ponto importante é reafirmar o compromisso do profissional farmacêutico no que diz respeito a responsabilidade e atuação em medicamentos e produtos à base de *Cannabis*, pois referendou-se como o profissional qualificado para atuar nesta área devido ao fato de operar na dispensação de medicamentos e produtos que estejam relacionados a saúde nas farmácias, do mesmo modo que presta assistência farmacêutica ao paciente.

A evolução narrativa na legislação brasileira definiu-o também como o profissional que se encontra capacitado e habilitado a fornecer informação na área farmacêutica, bem como efetivamente atuar no manuseio que se refere ao uso de medicamentos e produtos à base de *Cannabis*.

A escolha do tema, como objeto de estudo, deu-se acerca da necessidade de adentrar com referência aos vácuos nas leis e regulamentos jurídicos ao longo dos anos que estão relacionados ao uso medicinal da *Cannabis* no Brasil, assim como a forma de atuação farmacêutica definida nas normas legislativas.

Por conseguinte, o objetivo deste trabalho é revisitar e analisar regulamentação jurídica brasileira relacionando-a ao uso medicinal da *Cannabis* no que concerne aos benefícios medicinais da planta, a evolução da regulamentação em leis e a atuação do profissional farmacêutico, considerando as atribuições que o compete no tocante ao tema.

2. EVOLUÇÃO DA REGULAMENTAÇÃO JURÍDICA BRASILEIRA

2.1. PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998

A portaria nº 344, de maio de 1998 apresenta destaques importantes, pois regulamenta a prescrição e uso de substâncias que necessitam de receituário específico, tais como: entorpecentes, psicotrópicas, retinóides e outras.

Além disso, dispõe sobre a segurança dos medicamentos e substâncias sob controle especial. Os produtos e insumos somente devem ser acessados por pessoas autorizadas e devem ser guardados sob chave ou outro dispositivo que preste segurança eficiente.

Do mesmo modo, encontra-se na norma uma lista de substâncias e plantas que estão sob controle especial no Brasil. Estas podem originar substâncias consideradas entorpecentes ou psicotrópicas. Dentre elas encontra-se a *Cannabis Sativum*.

2.2. LEI Nº 11.343, DE 23 DE AGOSTO DE 2006

Conhecida também como Lei de Drogas, a Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, foi sancionada pelo presidente da República e em suas disposições preliminares trata de segmentos importantes no sentido de instituir o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas – SISNAD, para lidar com usuários, traficantes e outros dispositivos importantes, conforme os seguintes artigos:

Art. 1º Esta Lei institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas e define crimes.

Parágrafo único. Para fins desta Lei, consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União.

Art. 2º Ficam proibidas, em todo o território nacional, as drogas, bem como o plantio, a cultura, a colheita e a exploração de vegetais e substratos dos quais possam ser extraídas ou produzidas drogas, ressalvada a hipótese de autorização legal ou regulamentar, bem como o que estabelece a Convenção de Viena, das Nações Unidas, sobre Substâncias Psicotrópicas, de 1971, a respeito de plantas de uso estritamente ritualístico-religioso.

Parágrafo único. Pode a União autorizar o plantio, a cultura e a colheita dos vegetais referidos no caput deste artigo, exclusivamente para fins medicinais ou científicos, em local e prazo determinados, mediante fiscalização, respeitadas as ressalvas supramencionadas.

O problema em derredor da utilização de drogas não é apenas uma questão da segurança pública e não deve ser dissociado da saúde pública. Assim sendo, tais dispositivos mencionados reforçam a importância do SISNAD em prevenir o uso das drogas, oferecer tratamento e reinserir os dependentes na sociedade.

2.3. RESOLUÇÃO DO CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA Nº 2.113 DE 2014

O Conselho Federal de Medicina publicou esta Resolução de nº 2.113/2014 no sentido de orientar a respeito de possibilidades de médicos prescreverem o canabidiol em neurologia e psiquiatria, sendo utilizado no tratamento em epilepsias durante a infância e adolescência, que assim dispõe:

Art. 1º Regular o uso compassivo do canabidiol como terapêutica médica, exclusiva para o tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias às terapias convencionais;

Art. 2º Restringir a prescrição compassiva do canabidiol às especialidades de neurologia e suas áreas de atuação, neurocirurgia e psiquiatria;

Parágrafo único. Os médicos prescritores do uso compassivo de canabidiol deverão ser previamente cadastrados no CRM/CFM especialmente para este fim (anexo I);

Art. 3º Os pacientes submetidos ao tratamento compassivo com o canabidiol deverão ser cadastrados no Sistema CRM/CFM para o monitoramento da segurança e efeitos colaterais. (anexos II e III);

Tais artigos supracitados demonstram importantes avanços nas áreas de neurologia e psiquiatria para tratamento de epilepsia com regulamentação e cadastro.

2.4. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 03, DE 26 DE JANEIRO DE 2015

A Resolução da Diretoria Colegiada N° 03 de 26 de janeiro de 2015, de 26 de janeiro de 2015 proporciona a atualização das listas da Portaria nº 344/98. Desta forma, o canabidiol CBD é incluído na lista de substâncias ao controle especial assim descrita da seguinte forma:

Art. 1º Publicar a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº. 344, de 12 de maio de 1998, republicada no Diário Oficial da União de 1º de fevereiro de 1999.

Art. 2º Estabelecer as seguintes modificações: I. INCLUSÃO 1.1 Lista “C1”: canabidiol (CBD) 1.2 Inclusão do adendo 1.3 na Lista “C1” 1.3 Inclusão do adendo 5 na Lista “E” 1.4 Inclusão do adendo 3 na Lista “F2”

2.5. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC N° 17, DE 06 DE MAIO DE 2015

Em caráter excepcional, A resolução Da Diretoria Colegiada nº 17, de 06 de maio de 2015, ANVISA, autoriza a importação de produtos à base de canabidiol em associação com outros por pessoa física. Cabe ressaltar que deve ser para o uso próprio com a devida prescrição de médico legalmente habilitado com fins de tratamento de saúde, nestes termos:

Art. 2º Esta Resolução estabelece os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, dentre eles o THC, constantes do Anexo I desta Resolução, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde.

§1º A importação de que trata o caput também pode ser realizada pelo responsável legal pelo paciente.

§2º A aquisição do produto poderá ainda ser intermediada por entidade hospitalar, unidade governamental ligada à área da saúde, operadora de plano de saúde ou entidade civil representativa de pacientes legalmente constituída, para o atendimento exclusivo e direcionado ao paciente previamente cadastrado na Anvisa, de acordo com esta Resolução.

§3º Para a aquisição citada no §2º, o paciente deve informar no momento do seu cadastro, o responsável pela intermediação da importação.

Art. 3º Fica permitida a importação, em caráter de excepcionalidade, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde, de produto industrializado tecnicamente elaborado, constante do Anexo I desta Resolução, que possua

em sua formulação o Canabidiol em associação com outros canabinóides, dentre eles o THC.

2.6. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019

A Resolução da Diretoria Colegiada nº 327, de 9 de dezembro de 2019, promove avanço considerável a partir do instante em que define regras no sentido de conceder autorização sanitária para que o Brasil possa produzir e comercializar produtos derivados de *Cannabis*, como aduz os artigos em tela:

Art. 1º Esta Resolução define as condições e procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais de uso humano, e dá outras providências.

Art. 2º O procedimento estabelecido no disposto nesta Resolução se aplica à fabricação, importação, comercialização, monitoramento, fiscalização prescrição e dispensação de produtos industrializados contendo como ativos derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*, aqui denominados como produtos de *Cannabis*.

2.7. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 335, DE 24 DE JANEIRO DE 2020

A Resolução da Diretoria Colegiada nº 335, de 24 de janeiro de 2020, visa a definição de critérios e os procedimentos necessários para a importação de produtos à base de *Cannabis*, para pessoa física, de uso próprio, prescrita por profissionais habilitados objetivando tratamento de saúde. Ressalta-se que seus critérios e burocracias foram simplificados, de acordo com os artigos mencionados:

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de *Cannabis*, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.

Art. 2º Para efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições: I - autorização: ato exercido pela Anvisa, por meio da emissão de documento que autoriza a importação de Produto derivado de *Cannabis* por pessoa física, para uso próprio para tratamento de saúde, além do seu respectivo cadastro na Anvisa; II - desembaraço aduaneiro: ato final do Despacho Aduaneiro;

[...]

V - Produto derivado de *Cannabis*: produto industrializado, destinado à finalidade medicinal, contendo derivados da planta *Cannabis spp.*

[...]

Art. 3º Fica permitida a importação, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde, de produto derivado de *Cannabis*.

2.8. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 570, DE 6 DE OUTUBRO DE 2021

Conforme verifica-se, A Resolução da Diretoria Colegiada nº 570, de 6 de outubro de 2021 modifica alguns artigos da RDC 335 e automatiza os processos de importação que são realizados por pessoas físicas, reduzindo processos burocráticos, conforme os seguintes artigos:

"Art. 5º

§3º A aprovação do cadastro ocorrerá mediante análise simplificada no caso dos Produtos derivados de *Cannabis* constantes em Nota Técnica emitida pela Gerência de Produtos Controlados da Anvisa e publicada no site da Agência.

[...]

Parágrafo único. A automação da aprovação cadastral, quando implementada, será divulgada no site da Anvisa.

Art. 6º

§1º Caso haja alteração do produto ou posologia constantes da prescrição inicial durante a validade do cadastro, o interessado deverá enviar nova prescrição e solicitar a alteração necessária no formulário eletrônico previsto no art. 5º desta Resolução.

2.9. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Percebe-se conjuntamente que a Resolução da Diretoria Colegiada nº 659 de 30 de março de 2022 promove simplificação de critérios de concessão de autorização especial simplificada concernente a área pedagógica institucional, assim como trata a respeito do controle para a importação e a exportação, com qualquer finalidade, de substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial. Consoante texto legal, considera-se:

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre o controle para a importação e a exportação, com qualquer finalidade, de substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial, bem como define os critérios para a concessão de Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa.

2.10. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 660, DE 30 DE MARÇO DE 2022

O objetivo da Resolução da Diretoria Colegiada nº 660, de 30 de março de 2022 é promover a consolidação da RDC 335 e 570. Em conformidade com os artigos à disposição:

Art. 1º Esta Resolução define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de *Cannabis*, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde

2.11. RESOLUÇÃO DO CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA Nº 2324 DE 11 DE OUTUBRO DE 2022

A atualização da resolução 2.113/14 publicada pelo Conselho Federal de Medicina entrou em divergência com a realidade apresentada nas prescrições, tal como ocorreu na observação de relatos apontados pelos pacientes que diversas condições médicas não estavam sendo consideradas na redação do texto. No decorrer dos dias, inúmeras críticas foram surgindo provenientes de pacientes e profissionais da saúde. Em face do exposto, o Conselho Federal de Medicina tomou a decisão de suspender de forma temporária os efeitos da resolução. Desta maneira a Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2324 de 11 de outubro de 2022 aduz:

Art. 1º Autorizar a prescrição do canabidiol (CBD) como terapêutica médica, se indicadas para o tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa.

Parágrafo único. Os pacientes submetidos ao tratamento com o canabidiol, ou seus responsáveis legais, deverão ser esclarecidos sobre os riscos e benefícios potenciais do tratamento por Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo I).

Art. 2º É vedado ao médico a prescrição da *Cannabis* in natura para uso medicinal, bem como quaisquer outros derivados que não o canabidiol.

Parágrafo único. O grau de pureza do canabidiol e sua forma de apresentação devem seguir as determinações da Anvisa.

2.12. APROVAÇÃO DO MARCO REGULATÓRIO - ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO -AIR/2024

Um marco importante na conjuntura jurídica e social foi a aprovação pela Diretoria Colegiada (DICOL) do Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) em

maio do corrente ano. Este relatório avalia e analisa sobre o uso da Cannabis para fins medicinais em termos de regulamentação, do mesmo modo que aponta aperfeiçoamentos que podem ser adotados nas normas atuais, assim como referenda a manutenção da maneira utilizada no que concerne a autorização dos produtos à base de Cannabis.

No decurso do tempo, observaram-se morosidade e embaraços jurídicos e impactos que dificultavam alcançar o objetivo do uso medicinal da Cannabis, porém propõe melhorias significativas.

Vale ressaltar que este relatório foi discutido por diversas áreas da Anvisa, a exemplo da Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais (GMESP). Outros apoios importantes foram dados por áreas que prestam serviços à regulamentação de normas, de farmacovigilância, de laboratórios, de portos e aeroportos e de produtos controlados.

Dentre os principais pontos discutidos e votados no relatório, destacam-se a renovação da autorização sanitária dos produtos de Cannabis por mais 5 anos e a ampliação das vias de administração do produto. Nesse sentido, infere-se:

A terceira alternativa considerada durante as discussões desse tema foi a inclusão de previsão no texto normativo para a renovação das Autorizações Sanitárias dos produtos de Cannabis, condicionada à apresentação de documentos e informações adicionais referentes ao desenvolvimento clínico dos produtos em questão (ANVISA.AIR, 2024, pg. 104).

[...]

A partir da comparação realizada, optou-se pela alternativa 3, “Inclusão da possibilidade de autorização de produtos para uso tópico (via dermatológica) e pelas vias sublingual e/ou bucal (lista positiva), e adequar a redação do artigo para refletir a diferenciação entre as vias nasal e inalatória”, considerando que a sua adoção tem a perspectiva de ampliar as opções terapêuticas disponibilizadas a pacientes e prescritores sem incremento expressivo do risco sanitário (ANVISA.AIR, 2024, pg. 194).

Este importante relatório é considerado uma fase essencial para analisar os entraves regulatórios e propor alternativas que superem fases anteriores. Cabe destacar que é fundamental a ocorrência de outros momentos de discussão para que haja progressão no sentido de promover alteração nas normas regulatórias que assim se fizerem necessárias.

3. A ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO EM MEDICAMENTOS A BASE DE CANNABIS

No tocante a regulamentação jurídica da atuação do profissional farmacêutico em medicamentos e produtos à base de *Cannabis*, encontra-se disposta na Resolução nº 680/2020 do Conselho Federal de Farmácia.

Desta forma, esta norma jurídica reafirma o compromisso do farmacêutico mediante suas diversas atuações, pois é considerado o profissional responsável em dispensar medicamentos e outros produtos relacionados à saúde e prestar assistência farmacêutica. Isto posto, tornou-se o profissional com a devida qualificação para dispensar medicamentos ou produtos à base de *Cannabis*, inclusive atuar no manuseamento da possibilidade de surgirem reações adversas, tal qual na prevenção de erros de medicação.

De acordo com a redação da resolução, destacam-se os artigos a seguir:

Art. 1º - Esta resolução estabelece os requisitos necessários à atuação do farmacêutico em medicamentos e produtos à base de *Cannabis*.

[...]

VII - dispensação: é o ato profissional farmacêutico de proporcionar medicamentos e outros produtos a um paciente, geralmente em resposta à apresentação de uma receita elaborada por profissional autorizado. Neste ato, o farmacêutico informa e orienta o paciente sobre o uso adequado dos medicamentos, sua conservação e descarte;

VIII - rastreamento em saúde: identificação provável de doença ou condição de saúde não identificada, pela aplicação de testes, exames ou outros procedimentos que possam ser realizados rapidamente, com subsequente orientação e encaminhamento do paciente a outro profissional ou serviço de saúde para diagnóstico e tratamento;

IX - Monitoramento do paciente: cuidado ao indivíduo, a família e comunidade, através de informações técnicas e precisas destes produtos.

Art. 3º - A dispensação dos medicamentos e produtos de *Cannabis* deve ser feita, exclusivamente, por profissional farmacêutico.

[...]

Art. 6º - O farmacêutico, no ato da dispensação destes medicamentos e produtos, deve avaliar a prescrição e informar, por escrito ou verbalmente, ao paciente e/ou a seu cuidador, sobre sua utilização racional garantindo assim a etapa de monitoramento do paciente.

Outro marco importante na atuação farmacêutica adveio da Resolução da Diretoria Colegiada nº 327/2019 que entrou em vigor no dia 10 de março de 2020. Esta dispõe conteúdo a respeito da comercialização, prescrição e dispensação de produtos de *Cannabis*. Desta forma, apresenta-se:

Art. 53. Os produtos de *Cannabis* devem ser dispensados exclusivamente por farmácias sem manipulação ou drogarias, mediante apresentação de prescrição por profissional médico, legalmente habilitado.

§1º A dispensação dos produtos de *Cannabis* deve ser feita, exclusivamente, por profissional farmacêutico.

§2º A dispensação dos produtos de *Cannabis* deve ser realizada mediante a apresentação de Notificação de Receita específica, emitida exclusivamente por profissional médico, seguindo as demais determinações da Portaria SVS/MS nº 344, de 1998 e suas atualizações.

Art. 54. A escrituração da movimentação dos produtos de *Cannabis* em farmácias sem manipulação ou drogarias deverá ser realizada por meio do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 22, de 29 de abril de 2014, e suas atualizações.

De acordo com o exposto e no que tange à dispensação dos produtos de *Cannabis*, esta deve ser exclusivamente realizada pelo profissional farmacêutico em farmácia sem manipulação ou drogarias, conforme resolução supracitada.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A composição do presente artigo aborda o trajeto peculiar ao longo dos anos a respeito da regulamentação legal referente ao uso da *Cannabis* no Brasil para uso medicinal. Percebe-se que surgiu a necessidade de avanços legislativos para garantir o acesso aos pacientes que necessitam desses tratamentos específicos e que muitas vezes recorrem ao poder judiciário para ter êxito em suas demandas. Aos poucos normas específicas foram sendo elaboradas, porém insuficientes para suprir a carência geral.

Estudos e pesquisas sobre o tema surgiram e surgem a cada instante, mas a finalidade encontrava dificuldade de ser alcançada por ausência de leis ou insuficiência das normas.

A partir do instante que informações, estudos e pesquisas foram fomentados, a discussão adquiriu maior patamar de relevância entre as pessoas interessadas, pois como demonstrado, o uso medicinal da *Cannabis* não se volta apenas para o campo político, mas também o social.

Portanto, pessoas que dependem deste tipo de tratamento precisam de um sistema jurídico que atenda as suas necessidades e resguardem eficácia na solução. Nota-se que a ausência de legislações sobre o tema faz com que os pacientes decidam por recorrer ao judiciário para atender suas demandas, muitas vezes sobrecarregando-o devido à análise e tramitação processual decorrente de burocracias que demandam custos e tempo.

Movimentos em destaque tem sido relevante nos últimos anos. Em relação ao uso medicinal da *Cannabis*, a discussão que gerou o Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) de 2024 foi de extrema notabilidade, pois realizou-se uma análise e avaliação das normas vigentes e a partir disso, implantou-se outros regulamentos e recomendações que facilitaram o acesso dos pacientes e diminuição da burocracia na logística dos produtos. Cabe ressaltar que Resolução nº 680/2020 do Conselho Federal de Farmácia e a Resolução de Diretoria Colegiada nº 327/2019 garantiu ao profissional farmacêutico a fundamentação normativa necessária para desenvolver suas atribuições no sentido de dispensar, monitorar e outras genéricas em relação aos medicamentos à base de *Cannabis*, trazendo mais qualificação profissional. Neste diapasão, o farmacêutico tornou-se um profissional imprescindível no decorrer do processo.

Em suma, nota-se que é primordial que o diálogo seja garantido e mantido entre pesquisadores, sociedade, profissionais da saúde, autoridades políticas e jurídicas no Brasil, sempre tendo como base as pesquisas científicas para que se fomente a respeito dos benefícios advindos do uso medicinal da *Cannabis*. Por consequência, os obstáculos poderão ser superados concernentes a regulamentação jurídica compatível.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 03, de 26 de janeiro de 2015. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências. Brasília, DF, Brasil: Diário Oficial da União, [2015]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0003_26_01_2015.pdf. Acesso em: 15 abr. 2024

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de 6 de maio de 2015. Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (Revogada pela RDC nº 335 de

24/01/2020). Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, [2015]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0017_06_05_2015.pdf. Acesso em: 20 mai. 2024

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, [2019]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 20 mai. 2024.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, [2020]. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2867344/RDC_335_2020_COM_P.pdf/3db24cab-fd9f-4c73-bb48-1e5612f83a38. Acesso em: 27 mai. 2024.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 570, de 06 de outubro de 2021. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, [2021]. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6335212/RDC_570_2021_.pdf/ba4a0bbd-aae2-4c33-b315-f94e8955f7a1. Acesso em: 07 mai. 2024.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 660, de 30 de março de 2022. Define os critérios e os procedimentos para a importação de produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, [2022]. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6415139/RDC_660_2022_.pdf/cddad7b2-6a6c-4fbd-b30b-d56f38c50755. Acesso em: 05 mai. 2024.

ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 659, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre o controle de importação e exportação de substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6415139/RDC_659_2022_.pdf/17febad0-168c-4903-81e8-19f286a2db70. Acesso em: 10 mai.2024.

ANVISA. Análise de impacto regulatório (AIR) de 2024. Dispõe sobre o relatório de análise de impacto regulatório sobre produtos de cannabis para fins medicinais. Brasília: [2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/air/analises-de-impacto-regulatorio/2024/arquivos-relatorios-de-ai>

r-2024/relatorio_air_produtos_cannabis_dicol_15052024.pdf. Acesso em 24 mai.2024

ANVISA. Portaria nº344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília: [1998]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_re.html. Acesso em: 08 mai.2024.

BRASIL. Lei nº 13.840, de 5 de junho de 2019. Brasília: Diário Oficial da União. Política Nacional sobre Drogas. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm. Acesso em 09 mai.2024

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução nº 2.113 de 2014. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=278684>. Acesso em: 22 mai.2024

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução nº 2324 de 2022. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2022/2324>. Acesso em 21 mai.2024

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, Resolução nº 680 de 2020. Disponível em: <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=PesquisaLegislacao&dif=s&ficha=1&id=16580&tipo=RESOLU%C7%C3O&orgao=Conselho%20Federal%20de%20Farm%20E1cia&numero=680&situacao=VIGENTE&data=20-02-2020>. Acesso em 15 de mai.2024

CAPÍTULO XI

EFEITOS TÓXICOS RELACIONADOS AO USO RECREATIVO DA *CANNABIS SATIVA*

TOXIC EFFECTS RELATED TO THE RECREATIONAL USE OF *CANNABIS SATIVA*

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-11

Victor Monteiro Mororó¹

Tug Studart Montenegro¹

Lúcio Filho Ibiapina¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur²

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

² Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS e da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

A *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, é uma das substâncias ilícitas mais usadas globalmente. Recentemente, várias pesquisas identificaram propriedades farmacológicas significativas nos compostos da planta, que estão sendo empregados na fabricação de medicamentos para tratar dor crônica, ansiedade, espasmos musculares e outras enfermidades. Entretanto, os efeitos tóxicos da *Cannabis* sobre os indivíduos que fazem uso de forma ilícita não podem deixar de ser debatidos. Assim, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais efeitos tóxicos da maconha. Para isso, foram utilizadas as bases de dados LILACS, EMBASE e MEDLINE a fim de selecionar artigos que fornecessem informações relevantes ao tema. A conclusão é que o uso da *C. sativa* para fins recreativos está associado a efeitos psicoativos e pode ter impactos adversos na saúde mental, especialmente em relação à ansiedade, depressão e transtornos de personalidade.

Palavras-chave: *Cannabis*. THC. Toxicidade. Efeitos tóxicos.

ABSTRACT

Cannabis sativa, popularly known as marijuana, is one of the most used illicit substances globally. Recently, several studies have identified significant pharmacological properties in the plant's compounds, which are being used in the manufacture of medicines to treat chronic pain, anxiety, muscle spasms and other illnesses. However, the toxic effects of *Cannabis* on individuals who use it illicitly cannot go undebated. Thus, this study aimed to carry out a literature review on the main toxic effects of marijuana. For this, the LILACS, EMBASE and MEDLINE databases were used to select articles that provided relevant information to the topic. The conclusion is that the use of *C. sativa* for recreational purposes is associated with psychoactive effects and can have adverse impacts on mental health, especially in relation to anxiety, depression and personality disorders.

Keywords: *Cannabis*. THC. Toxicity. Toxic effects.

1. INTRODUÇÃO

Cannabis ou maconha, proveniente da planta *Cannabis sativa*, é a droga ilícita mais frequentemente utilizada no mundo, sendo reconhecida como o psicoativo mais utilizado da história (WONG; BAUM 2019). Com inúmeros compostos, a *C. sativa* possui mais de 50 tipos de canabinóides, dentre os quais se destacam o tetrahydrocannabinol (THC), substância psicoativa, e o canabidiol (CDB), este utilizado com a finalidade medicinal. Desde a segunda metade do século XX, insurgem movimentos globais que buscam a naturalização do consumo da maconha e a sua descriminalização, o que já ocorre em alguns países (WEBER; SILVA, 2022).

Após álcool e tabaco, que são drogas lícitas, a maconha ocupa o primeiro lugar entre as substâncias ilícitas mais consumidas nos Estados Unidos (EUA) e no Canadá. Três a cinco por cento da população mundial já utilizaram maconha pelo menos uma vez na vida. Aproximadamente 8 milhões de americanos utilizam maconha diariamente ou quase todos os dias (LANGLOIS *et al.*, 2021).

A *cannabis* medicinal, por sua vez, tem sido frequentemente encontrada nos registros médicos de pacientes com dor crônica. Cerca de 40% dos pacientes com câncer utilizam *cannabis* para o manejo da dor em países onde o acesso à *cannabis* medicinal é legal, como Canadá, Alemanha e Israel. Os benefícios medicinais reconhecidos da *cannabis* relacionam-se ao tratamento da dor crônica, espasmos musculares, náusea decorrente da quimioterapia, entre outras condições (URITS *et al.*, 2020).

A legalização da maconha poderá ter repercussão com o aumento do consumo da referida droga, havendo grande risco do uso indiscriminado, sendo necessária uma discussão abrangente a respeito dos seus efeitos tóxicos (ASSANANGKORNCHAI *et al.*, 2023).

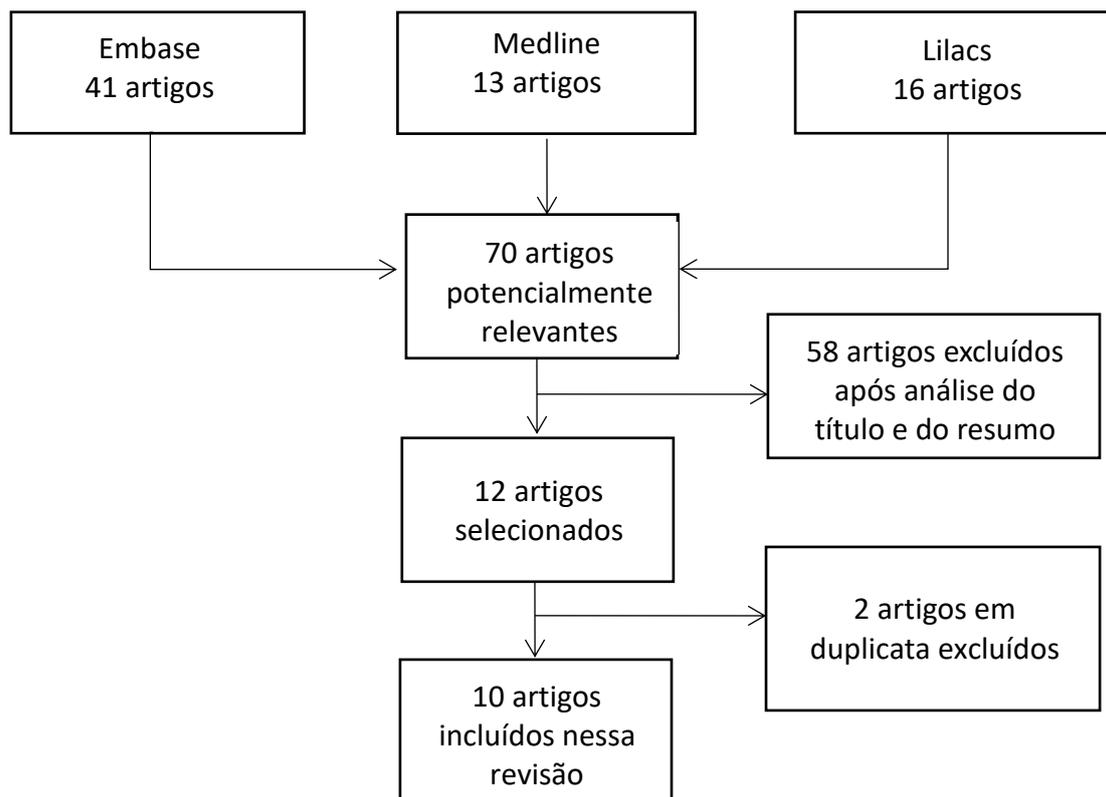
Assim, esta pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca dos efeitos tóxicos da maconha, como forma de promover um maior esclarecimento sobre o tema e contribuir para um melhor entendimento científico sobre o assunto abordado.

2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos

descritores/palavras-chave “*Cannabis*”, “*Neurotoxicology*” e “*effects*” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados entre 2018 e 2023 nos idiomas português, inglês e espanhol, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados 11 estudos para compor esta revisão. A Figura 01 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de 11 artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 01.

Quadro 01 – Resumo dos principais achados retirados dos 11 artigos analisados.

Autor e Ano	Resultados
ALMEIDA <i>et al.</i> , 2018.	Nos estudos de efeito agudo, foram encontrados déficits no controle inibitório e no planejamento, parecendo haver uma relação entre dose utilizada e aumento de comportamentos impulsivos em sujeitos que faziam uso leve da maconha. Já nos estudos de efeito do uso crônico da maconha, os déficits encontrados dizem respeito à capacidade de abstração, formação de conceitos e flexibilidade mental.
BONACCORSO <i>et al.</i> , 2019.	Devido à complexidade da <i>Cannabis</i> e suas propriedades psicotrópicas, é crucial considerar seu potencial de vício e abuso, especialmente relacionados ao THC.
CASTANOÑO-PÉREZ <i>et al.</i> , 2017.	A <i>Cannabis sativa</i> contém mais de 400 compostos ativos, incluindo cerca de 66 canabinóides. No entanto, a toxicidade da maioria destes compostos é desconhecida. Existem evidências do efeito medicinal de alguns desses compostos, mas para alguns ainda existem poucas pesquisas. É importante distinguir entre canabinóides sintéticos e derivados da planta e o consumo da erva <i>in natura</i> .
COHEN; WEIZMAN; WEINSTEIN, 2019.	Alterações estruturais e funcionais no sistema nervoso central foram identificadas entre os usuários de <i>cannabis</i> , no entanto, a persistência e o impacto comportamental dessas modificações são menos evidentes. O uso agudo e de longo prazo da maconha também está relacionado a sintomas psiquiátricos, incluindo episódios psicóticos, bem como ansiedade e ataques de pânico. Apesar desses efeitos, ensaios clínicos recentes têm destacado o potencial terapêutico de produtos à base de <i>cannabis</i> em diversas condições de saúde.
DHEIN <i>et al.</i> , 2020.	Estudos clínicos e com animais indicam que o uso crônico de <i>cannabis</i> na adolescência pode levar a déficits psicoemocionais e influenciar a personalidade, retardando seu desenvolvimento para um estado semelhante à puberdade. No entanto, os efeitos variam entre indivíduos, e há disparidades na literatura, destacando a necessidade de mais pesquisas para identificar fatores de risco específicos.
KROON <i>et al.</i> , 2021.	Enquanto existe uma quantidade crescente de evidências indicando que a intoxicação aguda por maconha tem impactos adversos em funções cognitivas fundamentais, como memória episódica, controle de atenção e inibição motora, as conclusões sobre os efeitos de longo prazo do uso intensivo de <i>cannabis</i> e a recuperação potencial após a abstinência permanecem incertas para a maioria dos domínios cognitivos.
LICHENSTEIN <i>et al.</i> , 2022.	Tanto a maconha medicinal quanto os produtos de CBD são amplamente empregados para tratar a ansiedade, contudo, as interações entre o THC, CBD e a ansiedade ainda não são totalmente compreendidas. Evidências recentes consistentemente corroboram os efeitos ansiogênicos da administração de THC, os quais podem ser atenuados entre usuários regulares de <i>cannabis</i> .
MOKRYSZ <i>et al.</i> , 2020	A inalação de <i>cannabis</i> intensifica sintomas semelhantes aos psicóticos em usuários saudáveis e pode aumentar a incidência de ilusões de fala. O CBD não teve efeito semelhante aos efeitos psicóticos da <i>cannabis</i> . Adolescentes podem ser menos suscetíveis aos efeitos psicóticos agudos da <i>cannabis</i> do que adultos.
PANTOJA-RUIZ <i>et al.</i> , 2021	Medicamentos à base de <i>cannabis</i> parecem ser geralmente seguros, apresentando efeitos adversos leves comuns, como tontura e euforia; no entanto, há uma necessidade importante de pesquisa sobre sua segurança, especialmente em populações vulneráveis, como pacientes idosos.

Autor e Ano	Resultados
WILLFORD <i>et al.</i> , 2021.	Foi observado que o início precoce do uso de maconha está ligado a problemas de memória em jovens adultos, considerando fatores como inteligência e características sociodemográficas. O uso de maconha não afeta a memória quando não ocorre o início precoce. Esses resultados destacam a complexidade da relação entre o uso de maconha em jovens adultos e a função de memória, considerando variáveis de desenvolvimento importantes.

4. DISCUSSÃO

4.1. ANSIEDADE E O USO DE CANNABIS

Essa relação é complexa e ainda não está completamente elucidada. Alguns estudos sugerem que o uso de *cannabis* pode aumentar os sintomas de ansiedade em alguns indivíduos, enquanto outros autores não encontraram uma associação significativa entre o uso de *cannabis* e transtornos de ansiedade. Esta relação pode ser influenciada por fatores como a dose e a frequência do uso, bem como por fatores genéticos e ambientais (URITS *et al.*, 2020).

Uma metanálise apontou que os usuários crônicos, aqueles que começaram a usar *cannabis* com frequência na adolescência e continuaram na idade adulta jovem, e os usuários que usaram intensamente na adolescência e reduziram ou pararam na idade adulta jovem, tinham uma probabilidade maior de experimentar sintomas de ansiedade em comparação com não usuários ou usuários com baixo consumo estável aos 29 anos (HALLADAY *et al.*, 2020).

Embora alguns ensaios clínicos e estudos laboratoriais forneçam evidências dos efeitos ansiolíticos do CBD em voluntários saudáveis e populações clínicas, as evidências atuais são insuficientes para apoiar o CBD como tratamento de primeira linha contra ansiedade. Além disso, as evidências sobre o uso de produtos ricos em THC para a ansiedade são ambíguas, com a exacerbação da ansiedade em alguns indivíduos e alívio em outros. Logo, cautela é necessária, já que o THC pode prejudicar a condução e a função cognitiva. No entanto, apesar da falta de evidências robustas de apoio, a prescrição de produtos medicinais de *cannabis* para a ansiedade está aumentando rapidamente, enquanto a *cannabis* ilícita é amplamente utilizada na comunidade para automedicação da ansiedade (BERGER *et al.*, 2022).

4.2. DEPRESSÃO E O USO DE CANNABIS

Da mesma forma em relação aos transtornos de ansiedade, os estudos com *cannabis* para a depressão também não são conclusivos. Existem estudos mostram que o uso terapêutico de *cannabis* pode ser positivo para algumas pessoas com depressão, enquanto outros estudos mostram que pode piorar os sintomas da depressão. Existe uma hipótese do estresse oxidativo que tem sido proposta como uma possível explicação para a relação entre *cannabis* e depressão (URITS *et al.*, 2020).

Uma pesquisa realizada que propôs investigar a associação entre as taxas de prevalência de depressão em jovens adultos com idade de 18 a 25 anos a nível estadual e o uso de *cannabis* nos Estados Unidos entre 2008 a 2019, observou que a relação entre as taxas de prevalência de depressão em jovens adultos e o uso de *cannabis* fortaleceu-se após a legalização recreativa da *cannabis* nos Estados Unidos. Isso pode ser potencialmente atribuído ao aumento na acessibilidade à *cannabis* e à aceitação dos benefícios para a saúde dessa substância, o que pode intensificar o uso da *cannabis* como um mecanismo de enfrentamento entre jovens adultos com depressão (MENNIS *et al.*, 2023).

Alguns autores relatam que a relação entre *cannabis* e saúde mental não é linear, pois os transtornos psicóticos e de humor podem ser episódicos, o que foi observado em estudo prospectivo em que pessoas que já estavam enfrentando depressão ou psicose tiveram sintomas piores quando iniciaram ou continuaram a usar *cannabis*. Por outro lado, foi observado que pacientes ao se absterem ou ao reduzirem o uso de *cannabis*, apresentaram melhoras nos sintomas psicóticos ou de humor. Assim, os resultados da pesquisa destacam que há uma maior taxa de sintomas de depressão e episódios depressivos maiores (EDM) como fadiga, alterações no sono, mudança de humor, entre outros sintomas, nos pacientes que apresentavam algum nível de dependência de *cannabis* (WHITE *et al.*, 2022).

4.3. TRANSTORNO DE PERSONALIDADE E USO DE CANNABIS

Os estudos indicam que certos tipos de transtornos de personalidade (TP), como o transtorno de personalidade antissocial e o transtorno de personalidade borderline, estão fortemente associados ao uso de *cannabis* e ao transtorno de uso de *cannabis*. No entanto, a natureza exata dessa associação e os mecanismos subjacentes ainda não

estão completamente esclarecidos, visto que fatores genéticos e ambientais podem desempenhar um papel na relação entre o uso de *cannabis* e TP (URITS *et al.*, 2020). Entretanto, embora um extenso conjunto de informações indiquem os efeitos adversos que os canabinóides têm na função psíquica, o potencial terapêutico de canabinóides exógenos, como a nabilona, um canabinóides sintético, têm sido explorados para distúrbios mentais como esquizofrenia, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), ansiedade geral e social (COHEN; WEIZMAN; WEINSTEIN, 2019).

Em um estudo em que foram realizados análises de regressão logística não ajustadas que exploraram as chances de desenvolver transtornos psiquiátricos comórbidos, não relacionados a transtornos de personalidade (TP), entre indivíduos com qualquer TP, revelou-se que os usuários de *cannabis* tinham chances significativamente maiores de desenvolver qualquer transtorno depressivo, qualquer transtorno maníaco, transtorno de uso de álcool, transtorno de uso de tabaco e outros transtornos de uso de substâncias em comparação com não usuários (SHALIT; REHM; LEV-RAN, 2019).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão bibliográfica proporcionou uma compreensão geral acerca dos efeitos da *cannabis*, bem como os principais impactos resultantes da ingestão dessa substância no sistema nervoso central como ansiedade, depressão e transtorno de personalidade. Além disso, ao considerar as taxas substanciais de consumo global de *cannabis* e a facilidade de acesso à sua aquisição, bem como seu uso terapêutico em algumas patologias torna-se evidente a importância de conscientizar a população sobre os principais efeitos adversos que a *cannabis* pode causar aos seus usuários no uso ilícito e os riscos do uso medicinal sem o devido acompanhamento clínico.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, P. P. et al. Funcionamento executivo e uso de maconha. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 30, n. 1, p. 69–76, mar. 2018. DOI: 10.1590/s1516-44462008000100013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18373021/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.
- ASSANANGKORNCHAI, Sawitri; KALAYASIRI, Rasmon; RATTAPHA, Woraphat; et al. Effects of cannabis legalization on the use of cannabis and other substances. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 36, n. 4, p. 283–289, 2023. DOI:

10.1097/YCO.0000000000000868. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37185310/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.

BERGER, Maximus; AMMINGER, G Paul; MCGREGOR, Iain S. Medicinal cannabis for the treatment of anxiety disorders. **Australian Journal of General Practice**, v. 51, n. 8, p. 586–592, 2022. DOI: 10.31128/AJGP-04-21-5936. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908759/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.

BONACCORSO, Stefania; RICCIARDI, Angelo; ZANGANI, Caroline; *et al.* Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. **NeuroToxicology**, v. 74, p. 282–298, 2019. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.08.002. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412258/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.

CASTAÑO PÉREZ, G.; VELÁSQUEZ, E.; OLAYA PELAÉZ, A. Aportes al debate de legalización del uso medicinal de la marihuana en Colombia. **Revista Facultad Nacional de Salud Pública**, v. 35, n. 1, p. 16–26, fev. 2017. DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v35n1a03>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.

COHEN, Koby; WEIZMAN, Abraham; WEINSTEIN, Aviv. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 105, n. 5, p. 1139–1147, 2019. DOI: 10.1002/cpt.1381. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30703255/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.

DHEIN, S. Different Effects of Cannabis Abuse on Adolescent and Adult Brain. **Pharmacology**, v. 105, n. 11–12, p. 609–617, 2020. DOI: 10.1159/000509377. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629444/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.

HALLADAY, Jillian E.; MACKILLOP, James; MUNN, Catharine; *et al.* Cannabis Use as a Risk Factor for Depression, Anxiety, and Suicidality. **Journal of Addictions Nursing**, v. 31, n. 2, p. 92–101, 2020. DOI: 10.1097/JAN.0000000000000334. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487935/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.

KROON, E.; KUHNS, L.; COUSIJN, J. The short-term and long-term effects of cannabis on cognition: recent advances in the field. **Current Opinion in Psychology**, v. 38, p. 49–55, abr. 2021. DOI: 10.1016/j.copsyc.2020.07.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32823178/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.

LANGLOIS, Catherine; POTVIN, Stéphane; KHULLAR, Atul; *et al.* Down and High: Reflections Regarding Depression and Cannabis. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fpsy.2021.625158. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34054594/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.

LICHENSTEIN, S. D. THC, CBD, and Anxiety: a Review of Recent Findings on the Anxiolytic and Anxiogenic Effects of Cannabis' Primary Cannabinoids. **Current Addiction Reports**, v. 9, n. 4, p. 473–485, 24 out. 2022. DOI: 10.1038/s41380-023-02120-0.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37308679/> . Acesso em: 18 de jan. de 2024.

- MENNIS, Jeremy; MASON, Michael J.; COATSWORTH, J. Douglas; et al. Young Adult Depression and Cannabis Use: Associations Before and After Recreational Legalization. **American Journal of Preventive Medicine**, 2023. DOI: 10.1016/j.amepre.2023.09.023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37778528/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.
- MOKRYSZ, C. et al. Acute effects of cannabis on speech illusions and psychotic-like symptoms: two studies testing the moderating effects of cannabidiol and adolescence. **Psychological Medicine**, v. 51, n. 12, p. 2134–2142, 28 abr. 2020. DOI: 10.1017/S0033291720001038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340632/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.
- PANTOJA-RUIZ, C. et al. Cannabis and pain: a scoping review. **Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)**, v. 72, n. 1, p. 142–151, jan. 2022. DOI: 10.1016/j.bjane.2021.06.018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34280454/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.
- SHALIT, Nadav; REHM, Jürgen; LEV-RAN, Shaul. The association between cannabis use and psychiatric comorbidity in people with personality disorders: A population-based longitudinal study. **Psychiatry Research**, v. 278, p. 70–77, 2019. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.05.041. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153010/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.
- URITS, Ivan; GRESS, Kyle; CHARIPOVA, Karina; et al. Cannabis Use and its Association with Psychological Disorders. **Psychopharmacology bulletin**, v. 50, n. 2, p. 56–67, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32508368/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.
- WEBER, César Augusto Trinta; SILVA, Antonio Geraldo da. Maconha medicinal, do que estamos falando? **Debates em Psiquiatria**, v. 12, p. 1–9, 2022. DOI: <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2022.v12.333>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.
- WILLFORD, J. 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, mar. 2021. DOI: 10.1016/j.ntt.2021.106958. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33524507/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.
- WHITE, Chantelle T; SHAMIM, Humaira; AL SHOULI, Roba; et al. Cannabis Use and the Development of Depression in Adolescents: Is There an Established Linear Relationship Between the Two? **Cureus**, 2022. DOI: 10.7759/cureus.27394. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36046299/>. Acesso em: 18 de jan. de 2024.

WONG, Kei U.; BAUM, Carl R. Acute Cannabis Toxicity. **Pediatric Emergency Care**, v. 35, n. 11, p. 799–804, 2019. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001970. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688799/>. Acesso em 18 de jan. de 2024.

CAPÍTULO XII

EFEITOS TÓXICOS RELACIONADOS AO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS

TOXIC EFFECTS RELATED TO THE USE OF ELECTRONIC CIGARETTES

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-12

Débora Patrícia Feitosa Medeiros Eufrásio ¹
Sarah Távora Barroso ¹
Júlia Aquino Pinheiro ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Graduanda do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

² Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS e da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

Embora geralmente considerados menos prejudiciais do que os cigarros tradicionais devido à ausência de tabaco e combustão, os cigarros eletrônicos apresentam riscos à saúde devido aos seus componentes e ao processo de vaporização. Muitos usuários de cigarros convencionais começaram a procurar alternativas que julgam menos prejudiciais, e os cigarros eletrônicos rapidamente ganharam popularidade como uma opção potencialmente mais segura. O crescimento da indústria de cigarros eletrônicos foi acompanhado por debates acalorados sobre sua regulação, eficácia na cessação do tabagismo, impacto na saúde pública e marketing para jovens. A controvérsia em torno dos cigarros eletrônicos permanece, com organizações de saúde e governos em todo o mundo buscando equilibrar os potenciais benefícios de redução de danos com os riscos à saúde e o potencial de se originar uma nova geração de usuários de nicotina. Neste contexto, o objetivo deste trabalho consistiu em realizar uma revisão da literatura científica atual acerca dos efeitos tóxicos decorrentes do uso de cigarros eletrônicos. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS e EMBASE, a partir da qual foram selecionados nove artigos publicados entre 2019 e 2024 para compor esta revisão. Os trabalhos revisados apontam descobertas importantes, destacando tanto os possíveis benefícios quanto as preocupações associadas

aos dispositivos eletrônicos para fumar. Embora os cigarros eletrônicos possam parecer uma alternativa potencialmente menos prejudicial ao tabagismo convencional, os resultados das pesquisas destacam a importância de abordar aspectos sobre a segurança, regulamentação e uso responsável desses dispositivos para proteger a saúde pública.

Palavras-chave: Cigarro eletrônico. Toxicidade. Vape.

ABSTRACT

Although generally considered less harmful than traditional cigarettes due to the absence of tobacco and combustion, electronic cigarettes pose health risks due to their components and the vaporization process. Many users of conventional cigarettes began looking for alternatives that they felt were less harmful, and e-cigarettes quickly gained popularity as a potentially safer option. The growth of the e-cigarette industry has been accompanied by heated debates about its regulation, effectiveness in smoking cessation, impact on public health, and marketing to young people. The controversy surrounding e-cigarettes remains, with health organizations and governments around the world seeking to balance the potential harm-reduction benefits with the health risks and potential for a new generation of nicotine users. In this context, the objective of this work was to carry out a review



of the current scientific literature on the toxic effects resulting from the use of electronic cigarettes. To this end, a bibliographical search was conducted in the MEDLINE, LILACS and EMBASE databases, from which nine articles published between 2019 and 2024 were selected to compose this review. The reviewed works highlight important findings, highlighting both the potential benefits and concerns

associated with electronic smoking devices. Although e-cigarettes may appear to be a potentially less harmful alternative to conventional smoking, research findings highlight the importance of addressing the safety, regulation and responsible use of these devices to protect public health.

Keywords: E-cigarettes. Toxicity. Vaping.

1. INTRODUÇÃO

Sabe-se que o tabagismo causa diversos riscos à saúde, como problemas cardiovasculares, respiratórios, câncer ou diabetes. Com isso, diversas campanhas, ao longo dos anos, têm se estabelecido na tentativa de combater, mundialmente, o uso de cigarros pela população (SANDOVAL *et al.*, 2020).

Muitos usuários não conseguem parar de usar o cigarro convencional, e o uso de cigarros eletrônico tem se mostrado uma alternativa para os tabagistas com baixa adesão ao método tradicional. Os usuários alegam que a sensação da fumaça na garganta alivia o desejo de nicotina, auxiliando os fumantes no combate ao tabagismo (DIPIAZZA *et al.*, 2020).

Impulsionada pela ilusão de que os cigarros eletrônicos são mais saudáveis do que os cigarros tradicionais, a prática de vaporização cresceu rapidamente, atingindo proporções epidêmicas. Esse aumento contribuiu para a elevação da mortalidade e morbidade, especialmente devido à toxicidade pulmonar. Portanto, é crucial compreender os efeitos biológicos e toxicológicos dessa prática, uma tarefa que se torna ainda mais desafiadora devido à grande diversidade de hábitos e preferências individuais dos usuários (SUSSMAN *et al.*, 2022; ASSIRI *et al.*, 2024).

Recentes descobertas têm apontado para os efeitos deletérios da vaporização, que pode causar lesão pulmonar aguda (LPA), indicando que essa prática não é isenta de riscos. A maioria dos pacientes que desenvolvem LPA após a vaporização, conhecida como lesão pulmonar induzida por cigarro eletrônico ou lesão pulmonar induzida por vaporização (EVALI), são adolescentes e adultos jovens, acarretando problemas graves em faixas etárias cada vez menores (KLIGERMAN *et al.*, 2021).

Atualmente, o tabagismo persiste como a principal causa de doenças crônicas e morte prematura, com destaque para as doenças cardiovasculares. Os cigarros

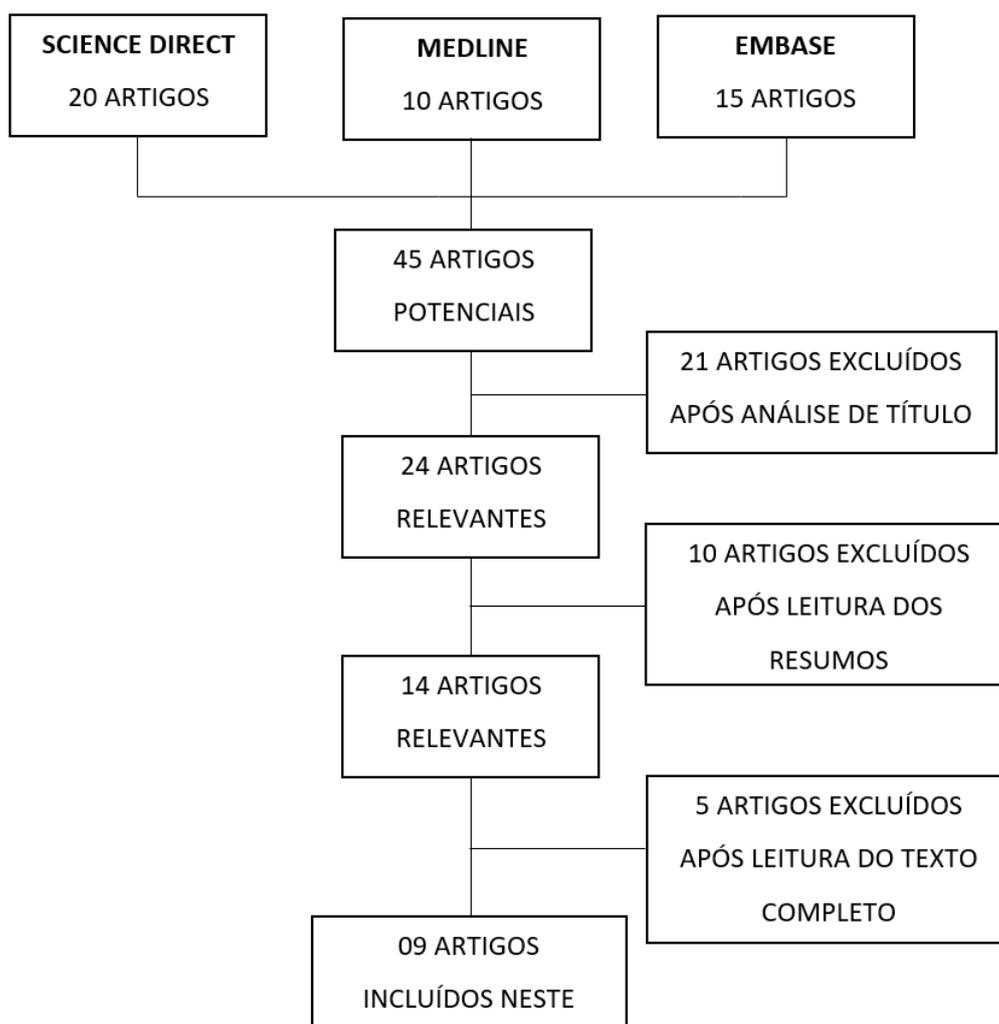
eletrônicos têm sido apontados como alternativas aos cigarros convencionais, sendo considerados uma ferramenta para auxiliar na cessação do tabagismo. Entretanto, pesquisas recentes sugerem que os cigarros eletrônicos não devem ser considerados totalmente inofensivos para o sistema cardiovascular (DING *et al.*, 2023).

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura científica vigente acerca dos principais efeitos tóxicos decorrentes do uso de cigarros eletrônicos, avaliando se a troca do cigarro tradicional pela vaporização compensa os estímulos diante dos efeitos gerados.

2. METODOLOGIA

O presente estudo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, via Pubmed, Embase e Science Direct através da utilização dos descritores de *Vaping* e *Toxicity*. Foram selecionados nove artigos originais e relatos de caso somente relacionados a pesquisas com seres humanos, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre os anos 2019 e 2024, com temática pertinente ao objetivo deste estudo. Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados e os que não estavam disponíveis na íntegra, tendo sido selecionados sete estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos neste estudo.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de nove artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Resultados obtidos nos artigos selecionados.

AUTORES/ANO	TIPO DO ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
ASLAN <i>et al.</i> , 2019.	Estudo descritivo	20 pacientes em uso de cigarros eletrônicos com idades entre 22 e 69 anos, com valor mediano do tempo de uso de 5,5 meses (mínimo = 0,3 e máximo = 25 meses). Foi realizada uma medição de CO exalado e de cotinina urinária dos voluntários.	Determinar as características sociodemográficas dos usuários de cigarros eletrônicos para esclarecer as causas do consumo de cigarros eletrônicos e identificar os níveis de monóxido de carbono (CO) e cotinina urinária dos voluntários.	85% dos participantes eram do sexo masculino, 60% eram casados e 75% eram graduados. A idade média dos participantes foi de 38,5 anos. As principais razões para os participantes começarem a fumar foram a influência dos pares e a curiosidade, para parar de fumar e reduzir o consumo de cigarros convencionais e a relação custo-benefício. Apenas três pessoas sabiam que fumar fazia mal à saúde. Os níveis de CO dos participantes foram medidos como uma mediana de 3, o mais baixo de 1 e o mais alto de 22. Os níveis de cotinina foram “positivos” em todas as amostras. Foi encontrada correlação moderada e estatisticamente significativa entre a quantidade de líquidos consumidos pelos participantes em 1 dia (mL) e os níveis de cotinina nas amostras de urina (teste de correlação de Pearson, $r=0,511$, $p=0,025$).	Em conclusão, este estudo em que a exposição à nicotina, o CO e os níveis de cotinina na urina aumentam devido ao uso de cigarro eletrônico e/ou exposição à nicotina, contribuiu como evidência científica sobre os indicadores de uso de cigarros eletrônicos em nível nacional e internacional.
CHAUMONT <i>et al.</i> , 2020.	Estudo randomizado, cego para o investigador, cruzado de três períodos	Foram avaliados 21 usuários regulares de cigarros eletrônicos em 3 períodos: vaporização de nicotina (sessão de nicotina), vaporização sem nicotina (sessão sem nicotina) e cessação completa da vaporização (sessão de parada), todos mantidos por 5 dias antes do início da sessão.	Analisar os efeitos agudos da vaporização e regressão nos parâmetros cardiorrespiratórios biológicos/clínicos.	Em usuários regulares de cigarros eletrônicos, a cessação da vaporização em curto prazo pareceu alterar o metabolismo da urina basal e elevar concentração sérica <i>club cell protein 16</i> (CC16), sugerindo uma redução na inflamação pulmonar.	Usuários de cigarros eletrônicos que fazem a cessação da vaporização em curto prazo apresentam redução da inflamação pulmonar.

AUTORES/ANO	TIPO DO ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
CZOLI <i>et al.</i> , 2019.	Experimento cruzado não cego entre sujeitos com usuários duplos diários adultos (n = 48) em Ontário, Canadá	O experimento avaliou 48 usuários em Ontário, Canadá. O estudo acompanhou o uso de cigarros de tabaco e eletrônicos em períodos consecutivos de três semanas, cada uma com 7 dias, resultando em quatro condições: uso duplo, apenas cigarros de tabaco, apenas cigarros eletrônicos e nenhum uso de produto.	Avaliar a exposição à nicotina e aos componentes da fumaça do tabaco entre usuários duplos (tabaco e cigarros eletrônicos).	Ao comparar o uso duplo, a cotinina foi mais estável em fumantes exclusivos exclusivamente (p = 0,524), no entanto reduziu significativamente ao utilizar exclusivamente <i>vaping</i> (p = 0,027), mesmo com aumento do consumo de cigarros eletrônicos (p = 0,001). Os níveis de biomarcadores de exposição a substâncias tóxicas como monóxido de carbono (CO), 1-hidroxicipreno (1-HOP) e 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL), foram significativamente reduzidos no usuários exclusivos de <i>vaping</i> comparados ao uso duplo (CO = -41; 1-HOP = -31%; NNAL = -30%)	Apesar de alguns resultados demonstrarem que a dupla utilização pode reduzir até certo ponto a exposição aos constituintes do fumo do tabaco, parar o uso dessa substância é a forma mais segura de evitar exposição

AUTORES/ANO	TIPO DO ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
DOUKAS <i>et al.</i> , 2020.	Revisão de casos	De julho de 2019 a fevereiro de 2020, o Hospital Universitário São Pedro admitiu dez pacientes, cujas idades variavam de 16 a 66 anos, apresentando sintomas semelhantes aos da lesão pulmonar induzida por vaporização (EVALI) anterior. Esses sintomas incluíam dispneia, tosse, fadiga, náuseas e vômitos. Todos os pacientes incluídos neste estudo atenderam aos critérios estabelecidos pelo <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) para casos confirmados ou possíveis de EVALI. Após tratamento, eles receberam alta com o diagnóstico principal de EVALI.	Este estudo visou analisar as características clínicas observadas em uma série de casos envolvendo dez pacientes hospitalizados com EVALI, destacando os achados radiológicos de lesões pulmonares. Além disso, buscou fornecer um resumo abrangente da literatura existente sobre lesões pulmonares induzidas pela EVALI.	Uma análise retrospectiva foi conduzida em dez pacientes, com idade média de 30,8 anos (sendo 50% do sexo masculino) e uma média de 1.708 anos de uso de vaporizadores. Destes, 60% relataram uso simultâneo de produtos relacionados à cannabis. Três pacientes (30%) tinham histórico documentado de doença pulmonar controlada clinicamente, enquanto oito (80%) apresentavam queixas respiratórias como principal preocupação. Sintomas gastrointestinais estavam presentes em seis pacientes (60%), enquanto sete (70%) manifestaram outros sintomas. Em todos os casos analisados, 100% dos pacientes exibiram opacidades bilaterais em vidro fosco nas radiografias de tórax. Nove dos dez pacientes foram hospitalizados, com 60% deles (6/10) apresentando saturação de oxigênio abaixo de 95%, requerendo suplementação de oxigênio. Dentre esses, quatro pacientes (40% do total) foram encaminhados para a unidade de terapia intensiva para cuidados adicionais.	Os pacientes com EVALI que demonstram lesões pulmonares em exames de imagem, apesar de apresentarem principalmente sintomas respiratórios, frequentemente também manifestam sintomas constitucionais e gastrointestinais. Com base tanto na literatura atual quanto em outros estudos, sustentamos que a EVALI pode ser mal diagnosticada e que é imperativo um monitoramento mais minucioso para determinar o diagnóstico preciso e o tratamento eficaz dessa condição. Tanto os que este estudo reuniu quanto os estudos já existentes indicam que os achados laboratoriais e epidemiológicos desempenham um papel crucial no diagnóstico dessa doença

AUTORES/ANO	TIPO DO ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
LANDMESSER <i>et al</i> , 2021.	Estudo Clínico	O estudo envolveu 20 usuários de cigarros eletrônicos e 5 fumantes. Os participantes foram recrutados de uma variedade de origens e incluíram tanto homens quanto mulheres.	Avaliar a exposição potencial a carbonilos e epóxidos relacionados ao vaping. Além disso, o estudo também procurou entender melhor os efeitos do vaping na saúde humana.	Formaldeído, acetaldeído e acroleína marcados com ¹³ C foram encontrados no aerossol do cigarro eletrônico. A exposição a esses compostos foi significativamente menor em usuários de cigarros eletrônicos do que em fumantes. Além disso, os níveis desses compostos no aerossol do cigarro eletrônico foram encontrados para variar dependendo da marca e do modelo do cigarro eletrônico usado.	O <i>vaping</i> contribui em menor grau para a exposição do usuário a esses tóxicos. Isso sugere que o <i>vaping</i> pode ser uma alternativa mais segura ao fumo tradicional, embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar esses resultados.

AUTORES/ANO	TIPO DO ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
LIN <i>et al.</i> , 2020	Relato de caso.	Neste relato, é descrito o caso de uma mulher de 34 anos que procurou o ambulatório com sintomas de tosse e dificuldade para respirar, surgidos logo após o início do uso de cigarros eletrônicos. Os exames de imagem revelaram novas opacidades pequenas e linfonodos aumentados no mediastino, enquanto a análise patológica confirmou a presença de uma doença granulomatosa.	Este caso clínico oferece uma descrição detalhada de um quadro de doença granulomatosa pulmonar reversível associada à vaporização.	Assim, o diagnóstico clínico foi confirmado como doença granulomatosa pulmonar associada à vaporização. A paciente foi orientada e, utilizando terapia de reposição de nicotina, conseguiu cessar o hábito de fumar com sucesso, sem intercorrências. Uma tomografia computadorizada de acompanhamento realizada seis meses após a cessação revelou a resolução das opacidades pulmonares e da linfadenopatia torácica. Todos os sintomas desapareceram e nenhum tratamento adicional foi necessário.	Este relato de caso oferece uma descrição detalhada de doença granulomatosa pulmonar reversível, reforçando a ligação entre vaporização e lesões pulmonares, evidenciadas tanto clinicamente quanto por meio de exames de imagem. Além disso, descreve uma sequência cronológica do desenvolvimento de granulomas após o início do uso de vaporizadores, seguida por sua resolução após a interrupção desse hábito. Os sintomas apresentados por este paciente também se assemelham a uma possível reação sarcoidótica, porém, sem evidências sorológicas corroborativas ou histórico clínico, o diagnóstico de sarcoidose foi considerado menos provável. Embora a doença granulomatosa pulmonar seja bem estudada em casos de exposição crônica à sílica e ao amianto, parece que a doença granulomatosa associada à vaporização pode constituir uma entidade distinta e reversível.

AUTORES/ANO	TIPO DO ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
MUGHAL <i>et al.</i> , 2020	Relato de caso	<p>Um homem de 57 anos procurou o departamento de emergência do Monmouth Medical Center, em Nova Jersey, durante o outono de 2019.</p> <p>Relatou ter vaporizado cerca de 100g de THC diariamente nos últimos três dias. Ao chegar, ele apresentava febre, dificuldade para respirar e baixos níveis de oxigênio, necessitando de oxigênio suplementar. Inicialmente, foi tratado com levofloxacino 500 mg por cinco dias, porém não houve melhora significativa dos sintomas. A tomografia computadorizada de tórax sem contraste revelou opacidades bilaterais em vidro fosco, sugerindo dano alveolar difuso. Subsequentemente, foi submetido a broncoscopia flexível para descartar pneumonia infecciosa, seguida de avaliação para doenças autoimunes, que não foi conclusiva.</p> <p>Iniciou-se o tratamento com metilprednisolona na dose de 1 mg/kg, com rápida redução dos esteroides orais, resultando na resolução dos sintomas.</p>	<p>O objetivo deste artigo foi discutir a lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos ou produtos de vaporização (EVALI) como um diagnóstico de exclusão.</p>	<p>Os sintomas do paciente, como febre, dificuldade respiratória e falta de ar, melhoraram significativamente com a redução da necessidade de oxigênio após um breve período de tratamento com esteroides. No momento da alta, sua saturação de oxigênio estava acima de 95% no ar ambiente. Ele recebeu instruções para cessar o hábito de fumar e foi liberado para casa, com um acompanhamento rigoroso estabelecido. No terceiro dia após a alta, não apresentava mais sintomas, e houve resolução completa dos sintomas ao longo de quatro semanas de acompanhamento ambulatorial. Seis meses após a alta hospitalar, uma tomografia computadorizada de tórax de acompanhamento revelou quase completa resolução das opacidades em vidro fosco.</p>	<p>O processo diagnóstico envolve a exclusão de outras causas potenciais, como doenças infecciosas, autoimunes e reumatológicas. Buscar orientação de um pneumologista ou especialista em cuidados intensivos no início do desenvolvimento da doença pode auxiliar na definição da abordagem mais adequada para o tratamento da insuficiência respiratória nesses pacientes.</p>

AUTORES/ANO	TIPO DO ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
ROUND <i>et al.</i> , 2019.	Estudo clínico	O estudo envolveu 153 sujeitos, todos fumantes. Os participantes foram recrutados de várias localidades e representavam uma ampla gama de idades e origens.	O estudo visava avaliar se a exposição a toxicantes é reduzida quando os fumantes trocam para um cigarro eletrônico ou goma de nicotina. Além disso, o estudo também procurou entender melhor os efeitos na saúde de mudar de fumar para usar cigarros eletrônicos ou goma de nicotina.	Todos os biomarcadores foram significativamente diminuídos nos sujeitos que mudaram para cigarros eletrônicos. A redução média nos biomarcadores foi de 40% para os usuários de cigarros eletrônicos e 49% para os usuários de goma de nicotina. Além disso, o estudo descobriu que a redução nos biomarcadores era mais pronunciada nos indivíduos que mudaram completamente para cigarros eletrônicos ou goma de nicotina, em comparação com aqueles que continuaram a fumar enquanto usavam esses produtos.	A exposição a toxicantes é significativamente reduzida ao ser associado o uso de cigarros eletrônicos em comparação com o tabagismo. Isso sugere que a mudança para cigarros eletrônicos ou goma de nicotina pode ser uma estratégia eficaz para reduzir a exposição a toxicantes em fumantes.
SONG <i>et al.</i> , 2020.	Ensaio clínico	30 pacientes com idades entre 21 e 30 anos saudáveis, não-fumantes foram instituídos a utilizar o cigarro eletrônico pelo menos 2 vezes ao dia, 20 inalações durante 60 minutos de cada vez durante 5 semanas.	Avaliar a exposição do pulmão humano ao uso de cigarros eletrônicos sem nicotina.	Foi observada uma inflamação pulmonar correlacionada com a mudança na exposição ao propilenoglicol, em grau relativamente baixo. Não houve alterações significativas na expressão gênica de mRNA ou miRNA.	Existem várias limitações nos resultados deste ensaio randomizado. Os resultados aqui podem não ser generalizáveis para a população geral de usuários de cigarros eletrônicos, dadas as restrições de saúde e idade. Além disso, embora tenham sido observados alguns efeitos na inflamação e nenhum na expressão gênica, uma duração de uso de 1 mês pode não ser suficiente para caracterizar completamente os efeitos do uso crônico.

Fonte: Autoria própria.

O crescente aumento do consumo de cigarros eletrônicos atingiu proporções epidêmicas, resultando em um aumento significativo na mortalidade e morbidade, especialmente devido aos danos aos pulmões. Diversos processos estão envolvidos na

toxicidade causada pelos cigarros eletrônicos, incluindo estresse oxidativo e inflamação exacerbada (ASSIRI *et al.*, 2024).

Recentemente, tem ocorrido um aumento significativo de lesões pulmonares relacionadas ao uso de cigarros eletrônicos ou *vaping*, conhecidas como EVALI. Com a epidemia em andamento, surgiram sugestões de que certas substâncias químicas usadas como aditivos nos cigarros eletrônicos podem estar diretamente ligadas à ocorrência de EVALI (DOUKAS *et al.*, 2020). Os componentes mais frequentemente associados a danos pulmonares agudos na vaporização incluem THC, acetato de vitamina E e seus derivados (MUGHAL *et al.*, 2020).

A vaporização ou os cigarros eletrônicos consistem em aquecer um líquido a alta temperatura para produzir um aerossol que pode fornecer substâncias como nicotina ou tetrahydrocannabinol (THC) aos pulmões. Esses líquidos geralmente contêm agentes aromatizantes, diluentes, nicotina, THC ou, menos comumente, nem nicotina nem THC. A composição química desses ingredientes pode variar significativamente, especialmente entre diferentes fabricantes ou misturas caseiras (RICE *et al.*, 2020).

Segundo Assiri *et al.* (2024), a inalação do vapor do cigarro eletrônico (CE) resulta em uma redução dependente da concentração na capacidade celular de sobrevivência e um aumento na geração de espécies reativas de oxigênio (EROS). A análise metabolômica indica alterações marcantes nas vias metabólicas fundamentais, especialmente aquelas relacionadas à glutatona e ao metabolismo energético, evidenciando o impacto do vapor do CE na função celular.

Além disso, o uso de THC em cigarros eletrônicos é outra preocupação crescente, já que influencia adolescentes e pessoas mais jovens a experimentarem o cigarro eletrônico para se sentirem melhor e reduzirem a ansiedade. Evidências sobre os efeitos adversos dos cigarros eletrônicos no sistema respiratório e em outros sistemas orgânicos estão constantemente surgindo de modelos *in vitro*, estudos em animais e estudos em humanos; no entanto, as empresas fabricantes estão crescendo rapidamente (ALI *et al.*, 2023).

Yoon *et al.* (2023) também identificaram que, a longo prazo, o uso contínuo de cigarros eletrônicos causa inflamação das vias respiratórias, aumento de neutrófilos, alterações na estrutura das vias respiratórias e enfisema. A exposição aos cigarros eletrônicos também pode resultar em danos ao DNA, morte celular causada por estresse

oxidativo e inflamação pulmonar aguda, que é regulada pelo fator nuclear kappa B (NF- κ B). Ademais, no estudo de Song *et al.* (2020) foi observada uma inflamação pulmonar correlacionada com a mudança na exposição ao propileno glicol, substância contida nos cigarros eletrônicos.

A pesquisa realizada por Assiri *et al.* (2024) revelou que a exposição aos cigarros eletrônicos causou desregulação em vários aminoácidos, afetando o metabolismo da arginina e da prolina, a biossíntese de fenilalanina, tirosina e triptofano, bem como o metabolismo de D-glutamina e D-glutamato. No entanto, o impacto específico desses aminoácidos na toxicidade dos cigarros eletrônicos ainda não está totalmente esclarecido. Entretanto, os níveis de CO exalado e os níveis de cotinina na urina aumentam devido ao uso de cigarro eletrônico e/ou exposição à nicotina (ASLAN *et al.*, 2019).

Outros estudos indicaram que o uso imediato de cigarros eletrônicos não é inofensivo, já que desencadeia várias respostas fisiológicas agudas. Análises combinadas mostraram que o efeito sobre o sistema cardiovascular, medido pela frequência cardíaca, pressão arterial e rigidez arterial, foi semelhante ao observado com cigarros tradicionais, e provavelmente está ligado ao conteúdo de nicotina (LARUE *et al.*, 2021).

Apesar de alguns estudos demonstrarem que o uso de cigarros eletrônicos pode apresentar menor toxicidade em alguns aspectos biológicos do que o uso do cigarro comum, a melhor estratégia para evitar os danos toxicológicos realmente é a suspensão total do uso de qualquer forma de cigarro.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a análise da literatura sobre os efeitos tóxicos do uso do cigarro eletrônico, concluímos que este método de consumo de substâncias apresenta uma série de preocupações significativas para a saúde pública. Evidências emergentes sugerem uma variedade de efeitos adversos, que vão desde danos ao sistema respiratório até efeitos negativos no sistema cardiovascular, especialmente em adolescentes e jovens adultos. A presença de compostos químicos tóxicos e carcinogênicos nos líquidos e no vapor dos cigarros eletrônicos ressalta a necessidade de regulamentação rigorosa e de mais estudos para compreender plenamente os riscos associados a este dispositivo. Além disso, é imperativo fornecer informações precisas e acessíveis ao público sobre os

perigos do uso do cigarro eletrônico, especialmente entre os grupos mais vulneráveis, para orientar políticas de saúde eficazes e intervenções preventivas. O aumento contínuo na popularidade do cigarro eletrônico destaca a urgência de ações proativas para proteger a saúde pública e reduzir os danos relacionados ao uso desse dispositivo.

REFERÊNCIAS

- ALI, N. *et al.* The impact of e-cigarette exposure on different organ systems: a review of recent evidence and future perspectives. **Journal of Hazardous Materials**, v. 457, p. 131828–131828, 2023.
- ASLAN, D. *et al.* Carbon monoxide in the expired air and urinary cotinine levels of e-cigarette users. *Turkish Thoracic Journal*, v. 20, n. 2, p. 125-129. 2019.
- ASSIRI, M. A. *et al.* Electronic cigarette vapor disrupts key metabolic pathways in human lung epithelial cells. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 32, n. 1, p. 101897, 1 jan. 2024.
- CHAUMONT, Martin *et al.* Short halt in vaping modifies cardiorespiratory parameters and urine metabolome: a randomized trial. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**. v.318, n. 2, p. L331-L344, 2020.
- CZOLI Christine D. *et al.* Biomarkers of Exposure Among "Dual Users" of Tobacco Cigarettes and Electronic Cigarettes in Canada. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 21, n.9, p.1259-1266, 2019.
- DING, R. *et al.* An integral perspective of canonical cigarette and e-cigarette-related cardiovascular toxicity based on the adverse outcome pathway framework. **Journal of Advanced Research**, v. 48, p. 227–257, 1 jun. 2023.
- DIPIAZZA J. *et al.* Sensory experiences and cues among E-cigarette users. **Harm Reduction Journal**, v. 17, n. 1:75. 2020.
- DOUKAS, Soutirius G. *et al.* E-cigarette or vaping induced lung injury: A case series and literature review. **Toxicology Reports**. v. 7, p. 1381–1386, 2020.
- LANDMESSER Anne *et al.* Assessment of the potential vaping-related exposure to carbonyls and epoxides using stable isotope-labeled precursors in the e-liquid. **Archives of Toxicology**, v. 95, n. 8 p. 2667-2676, 2021.
- LARUE, F. *et al.* Immediate physiological effects of acute electronic cigarette use in humans: A systematic review and meta-analysis. **Respiratory Medicine**. v. 190, p. 106684, 1 nov. 2021.
- LIN, C. *et al.* Vaping-related pulmonary granulomatous disease. **Respiratory Medicine Case Reports**, v. 31, p. 101179, 2020.

- MUGHAL, M. S. *et al.* E-cigarette or vaping product use associated lung injury, (EVALI) - A diagnosis of exclusion. **Respiratory Medicine Case Reports**. v. 31, p. 101174, 2020.
- RICE, S. J. *et al.* Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 15, n. 11, p. 1727–1737, 1 nov. 2020.
- ROUND Elaine K. *et al.* Biomarkers of Tobacco Exposure Decrease After Smokers Switch to an E-Cigarette or Nicotine Gum. **Nicotine & Tobacco Research**, v.21, n. 9, p.1239-1247, 2019.
- SANDOVAL, Rosa Carolina *et al.* Avances en el control del tabaco en la Región de las Américas 2020. **Revista Panamericana de Salud Publica**. v. 45, n. e94, 2021.
- SONG, M. A. *et al.* Effects of Electronic Cigarette Constituents on the Human Lung: A Pilot Clinical Trial. **Cancer Prevention Research**. v. 13. n. 2, fev. 2020.
- YOON, S.-H. *et al.* Comparative study of lung toxicity of E-cigarette ingredients to investigate E-cigarette or vaping product associated lung injury. **Journal of Hazardous Materials**, v. 445, p. 130454, mar. 2023.

CAPÍTULO XIII

EFEITOS SISTÊMICOS OCACIONADOS POR ACIDENTES ESCORPIÔNICOS EM HUMANOS

SYSTEMIC EFFECTS CAUSED BY SCORPIONIC ACCIDENTS IN HUMANS

DOI: 10.51859/ampla.tam4209-13

Vitória Brito Pereira Rufino ¹
Maria Eduarda Teles Dantas ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Graduanda do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

² Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS e da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

Acidentes escorpiônicos são um problema de saúde pública em vários lugares do mundo, sobretudo durante as estações mais quentes. As crianças são as mais acometidas e é nesta faixa etária que ocorre maior mortalidade. Em geral, as vítimas apresentam sintomas classificados como leves, porém, uma parcela significativa pode apresentar graves complicações neurológicas, pulmonares e cardiovasculares. Diante disso, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura vigente acerca dos principais efeitos sistêmicos relacionados a acidentes escorpiônicos em humanos. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, Embase, LILACS e SCIENCE DIRECT que possibilitou selecionar estudos publicados entre os anos de 2019 e 2024, resultando em sete artigos incluídos nesta revisão. Os resultados dos estudos analisados apontam a ocorrência de diversos sinais e sintomas, sendo náuseas, vômitos, taquipneia, dor abdominal, hipertensão/hipotensão arterial, sudorese e agitação os mais prevalentes dentre os apresentados pelas vítimas de acidentes escorpiônicos considerados leves e moderados. Casos graves foram relacionados, eventualmente, a sinais de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e edema pulmonar. O diagnóstico de toxicidade por veneno escorpiônico é clínico-epidemiológico e a conduta terapêutica baseia-se em medicações sintomáticas, controle de complicações e soros antiveneno. Portanto, é primordial a adoção de medidas de prevenção de acidentes escorpiônicos, especialmente durante o verão.

Palavras-chave: Toxicologia. Picadas de escorpião. Venenos de escorpião. Sinais e sintomas.

ABSTRACT

Scorpion accidents are a public health problem in many parts of the world, especially during the warmer seasons. Children are the most affected and it is in this age group that the highest mortality occurs. In general, victims present symptoms classified as mild, however, a significant proportion may present serious neurological, pulmonary and cardiovascular complications. Therefore, the objective of this study was to review the current literature on the main systemic effects related to scorpion accidents in humans. To this end, a bibliographic search was carried out in the MEDLINE, Embase, LILACS and SCIENCE DIRECT databases, which made it possible to select studies published between the years 2019 and 2024, resulting in seven articles included in this review. The results of the studies analyzed indicate the occurrence of several signs and symptoms, with nausea, vomiting, tachypnea, abdominal pain, hypertension/hypotension, sweating and agitation being the most prevalent among those presented by victims of scorpion accidents considered mild and moderate. Severe cases were eventually related to signs of heart failure, cardiogenic shock and pulmonary edema. The diagnosis of scorpion venom toxicity is clinical-epidemiological and therapeutic management is based on symptomatic medications, control of complications and antivenom serums. Therefore, it is essential to adopt measures to prevent scorpion accidents, especially during the summer.

Keywords: Toxicology. Scorpion Stings. Scorpion Poisons. Signs and symptoms.

1. INTRODUÇÃO

Acidentes escorpiônicos são considerados um grave problema de saúde pública em vários lugares do mundo, não apenas por sua elevada incidência em todos os continentes, como também pelo potencial de ocasionar graves sintomas nas vítimas, as quais são mais acometidas principalmente durante o verão (ELMOURID *et al.*, 2023).

No Brasil, foram notificados 124.662 casos de acidentes escorpiônicos em 2017 pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), totalizando 87 óbitos neste ano, onde crianças menores de 10 anos representavam 46% da taxa de mortalidade nacional. O Nordeste e o Sudeste brasileiro foram as regiões associadas à maior incidência, tendo em vista a maior prevalência de escorpião amarelo (*Tityus serrulatus*) nesses territórios (ANJOS *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2023).

O veneno do escorpião é uma solução heterogênea, hidrossolúvel e com propriedades antigênicas. Por isso, existem inúmeros sinais e sintomas sistêmicos ocasionados pela picada a depender da espécie de escorpião, levando em consideração que existe diferença entre as sequências de aminoácidos de cada composto tóxico, as quais geram, conseqüentemente, variedade na ação imunológica do veneno. Sabe-se ainda que estes são formados por neurotoxinas, cardiotoxinas, neurotoxinas e hepatotoxinas, em que as espécies de maior ameaça aos seres humanos são as que possuem veneno com ação neurotóxica, as quais podem afetar os canais iônicos e resultar em severos danos neurológicos (DEGHANI *et al.*, 2023).

Em relação à gravidade dos acidentes escorpiônicos, e a variação dos sintomas ocasionados, pode-se classificar o quadro em: leve, quando a vítima apresenta apenas sinais e sintomas no local da picada (dor, vermelhidão e formigamento localizados); moderado, quando o paciente apresenta sintomas sistêmicos (sudorese, hipersalivação, náuseas e astenia); ou grave, quando ocorre acometimento neurológico e/ou cardiovascular e/ou pulmonar (FRANÇA *et al.*, 2020).

Ressalta-se que a gravidade da picada depende da resposta imunológica da vítima, quantidade de toxina injetada pelo animal, espécie do escorpião e localização anatômica da picada, ocorrendo predominantemente acidentes leves. A conduta mais segura envolve a administração de antivenenos adquiridos pela imunização de grandes mamíferos com mínimas doses da toxina escorpiônica. Atualmente, existem 19

antivenenos comprovadamente seguros para utilização em seres humanos após o acidente escorpiônico (BRAGA *et al.*, 2024).

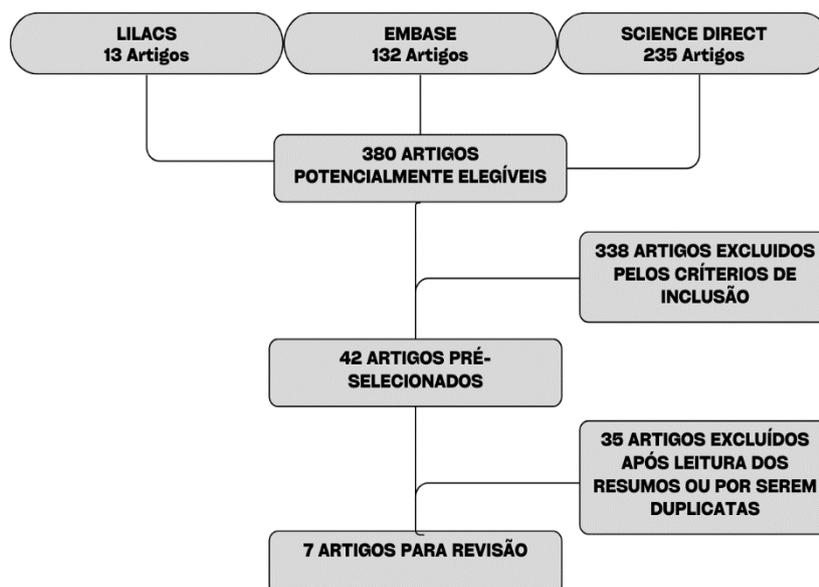
Neste sentido, o presente estudo temve como objetivo investigar os principais efeitos sistêmicos relacionados aos acidentes escorpiônicos em humanos, considerando seus riscos para a saúde das vítimas, viabilizando estratégias para prevenção e manejo adequado de possíveis complicações associadas a esses acidentes.

2. METODOLOGIA

O presente estudo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida via portal CAPES, nas bases de dados SCIENCE DIRECT e Embase, e via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) na base LILACS, através da combinação dos descritores “Scorpion Stings” e “Toxicity”, além da associação “Scorpion Stings” e “Signs and Symptom” no SCIENCE DIRECT, e do operador booleano AND. Ademais, foi realizado levantamento de dados na base de dados MEDLINE, via Pubmed, a qual não resultou em artigos de interesse.

Foram incluídos artigos originais, publicados nos idiomas português e inglês entre os anos 2019 e 2024, com temática pertinente ao objeto deste estudo. Foram excluídos os artigos que não estavam disponíveis na íntegra, bem como os artigos duplicados nas bases de dados, totalizando sete estudos selecionados para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de sete artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais achados obtidos por meio dos artigos analisados.

Autor/ano	Local do estudo	Tipo de estudo	Amostra	Espécies detectadas	Características da amostra	Tempo para atendimento após picada	Manifestações sistêmicas
ANJOS <i>et al.</i> , 2020	Campinas, Brasil	Estudo descritivo de coorte transversal	30 exposições a agentes tóxicos, sendo 5 por escorpiões	<i>Tityus serrulatus</i> (20%) Não identificados (80%)	Não informado	Não informado	Agitação psicomotora, turvação visual, hiperêmese, taquipneia, taquicardia, hipertensão arterial, diaforese, hipotermia, edema pulmonar, choque cardiogênico
EL AZIZ <i>et al.</i> , 2019	Luxor, Egito	Estudo clínico observacional descritivo	110 picadas	<i>Leiurus quinquestriatus</i> (52,7%) <i>Androctonus crassicauda</i> (47,3%)	<i>L. quinquestriatus</i> comprimento: 9 a 9,5 cm coloração: amarelo alaranjado <i>A. crassicauda</i> comprimento: > 10 cm coloração: marrom-escuro	< 30 minutos: 52,7% 30 - 60 minutos: 40% 60 - 120 minutos: 7,3%	Dor de cabeça, palpitação, dispneia, vômito, tontura convulsão, alteração no nível de consciência
EL ÇIGDEM; ÇELIKKAYA, 2019	Antakya, Turquia	Estudo clínico observacional, retrospectivo e unicêntrico	136 pacientes	Não informado	Não informado	3,9 horas: 38 pacientes 14,6 horas: 36 pacientes	Dor, edema, diaforese, hipersalivação, náusea, vômitos, dor abdominal, taquicardia, hipertensão, dispneia, extremidades frias, perda de consciência, priapismo, hipotensão, midríase, celulite, insuficiência cardíaca e edema pulmonar

Autor/ano	Local do estudo	Tipo de estudo	Amostra	Espécies detectadas	Características da amostra	Tempo para atendimento após picada	Manifestações sistêmicas
GOMES <i>et al.</i> , 2020	Amazônia, Brasil	Estudo retrospectivo descritivo monocêntrico	151 picadas	<i>Tityus metuendus</i> (68,2%) <i>Tityus silvestris</i> (14,6%) <i>Tityus raquelae</i> (7,9%) <i>Tityus apiacas</i> (4,6%) <i>Brotheas amazonicus</i> (3,3%) <i>Tityus dinizi</i> (0,7%) <i>Ananteris dekeyseri</i> (0,7%)	Espécie adulta 81,45% Espécie Juvenil 18,54% Macho 64% Fêmea 36%	≤ 6 horas: 92,1% 6 - 24 horas: 6,6% ≥ 24 horas: 1,3%	Náuseas, mioclonia, vômitos ocasionais, letargia, taquicardia, taquipneia, agitação psicomotora, sialorreia, suor, dispneia, dor abdominal, visão embaçada, diarreia, hipotensão, insuficiência respiratória, tremores e convulsão
KITHIR <i>et al.</i> , 2022	Cochabamba, Turquia	Estudo transversal retrospectivo	73 pacientes	<i>Tityus serrulatus</i> (89%) <i>Tityus bahiensis</i> (11%)	Não informado	4 horas: 84,9% 5 horas: 15,1%	Extremidades frias, sudorese, dispneia, hipertensão/hipotensão, náusea, bradicardia/taquicardia, priapismo, edema pulmonar, disfunção sistólica, insuficiência mitral e regurgitação da válvula tricúspide
NAJAFIAN; GHORBAN; ZARGAR, 2020	Khuzistão, Irã	Estudo transversal descritivo analítico	66 pacientes	<i>Hemiscorpius lepturus</i> (34,8%) <i>Androctonus crassicauda</i> (16,7%) Não identificado (48,5%)	<i>H. lepturus</i> Coloração: amarelo-turvo Pinça: marrom avermelhado <i>A. crassicauda</i> Coloração: marrom escuro/preto Pinça: estreita	Não informado	Sudorese, náusea, dor abdominal, taquipneia, taquicardia/bradicardia, hipertensão, febre alta, inquietação, hipersalivação, priapismo e hiperglicemia

Autor/ano	Local do estudo	Tipo de estudo	Amostras	Espécies detectadas	Características da amostra	Tempo para atendimento após picada	Manifestações sistêmicas
VAUCEL <i>et al.</i> , 2020	Caiena, Guiana Francesa	Estudo retrospectivo monocêntrico	132 pacientes	<i>Tityus sp.</i> (30%) Indeterminado (70%)	Coloração registrada em 20% dos casos, sendo: preto (60%), marrom (30%), cinza (3,3%), amarelo (3,3%) e branco (3,3%) Tamanho registrado em 16% dos casos, sendo: pequeno ou <2,5 cm (43%), médio ou 2,5-5 cm (10%), grande ou >5 cm (47%) Pinça registrado em 58% dos casos, sendo: pequeno (86%)	0-3 horas: 90% dos casos registrados	Febre, astenia, sudorese, agitação, disartria, hipertonia muscular, midríase/miose, parestesia, tontura, dor de cabeça, distúrbios visuais, falta de coordenação, ansiedade, hipersalivação, rinorreia, hipertensão/hipotensão, taquicardia/bradicardia, polipneia, desconforto respiratório, insuficiência, respiratória aguda, broncoespasmo, congestão brônquica, náuseas, vômitos, dor abdominal, retenção urinária, meteorismo, priapismo, síndrome colinérgica e adrenérgica

Fonte: Autoria própria.

Acidentes escorpiônicos consistem em um problema médico presente em todo o mundo, especialmente em países tropicais e subtropicais. Atualmente, existem cerca de 50 espécies de importância médica catalogadas, sendo a maioria pertencentes à família *Butidae*. Espécies do gênero *Tityus* são os mais presentes na América do Sul, enquanto as do gênero *Leiurus* são comuns no Oriente Médio; *Androctonus*, *Buthus*, *Parabuthus* na África e *Mesobuthus* e *Hemiscopius* na Ásia, representando os escorpiões mais perigosos do mundo (DEHGHANI *et al.*, 2023).

A maioria dos casos clínicos são atribuídos ao gênero *Tityus*, devido a sua alta capacidade adaptativa e presença em diversos tipos de ambientes (GOMES *et al.*, 2020). Nas primeiras horas após a picada, o início da sintomatologia se dá comumente pelas manifestações locais, como dor, parestesia, eritema e edema, levando, em média, 2 a 3 horas para as primeiras manifestações sistêmicas, devido a excitação simpática ou parassimpática desencadeada pelas toxinas (VAUCEL *et al.*, 2020; PARRELA *et al.*, 2022)

O veneno dos escorpiões consiste em compostos heterogêneos hidrossolúveis com propriedades antigênicas. Em sua composição, há presença de neurotoxinas, cardiotoxinas, nefrotoxinas, hematotoxinas, triptofano, serotonina, histaminas, entre outros. A presença de neurotoxinas é considerada o pilar da sintomatologia sistêmica causada pela picada de escorpião, estando comumente associada às espécies de maior risco aos humanos. Essa toxina afeta os canais iônicos, causando despolarização prolongada e inativação dos canais de sódio, acarretando problemas neurológicos, cardíacos e musculares, bem como a estimulação colinérgica e simpática, desencadeando sintomas como diaforese, priapismo, bradicardia, taquicardia, hipertensão e inquietação (SHAMOON *et al.*, 2024; DEGHANI *et al.*, 2023)

Os efeitos sistêmicos mais comumente descritos são náusea, vômitos, taquicardia, taquipneia, dor abdominal, dispneia, hipertensão/hipotensão, sudorese, agitação psicomotora, priapismo, bradicardia, alterações visuais, dor de cabeça e sialorreia. Ademais, os principais sintomas associados à gravidade estão relacionados ao comprometimento pulmonar e cardíaco, como insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e edema pulmonar, sendo este último considerado a manifestação mais perigosa (KIHTIR *et al.*, 2022).

A nocividade e a seriedade das complicações provocadas pela picada de escorpiões, bem como sua extensão, variam conforme diversos fatores, sendo eles: espécie que causou a picada, idade, porte, padrão alimentar, quantidade de picadas, tempo para atendimento após picada, volume de veneno injetado, profundidade, composição tóxica e localização, visto que em áreas como cabeça e pescoço há maior absorção das substâncias, resultando em sintomas imediatos e no acometimento do sistema nervoso central. Além disso, as crianças são consideradas mais propensas a desenvolver envenenamento grave (NAJAFIAN, GHORBAN, ZARGAR, 2020; DEGHANI *et al.*, 2023; EL AZIZ *et al.*, 2019).

Nesse aspecto, devido à grande diversidade existente, os acidentes com cada espécie podem variar em relação a sua sintomatologia e gravidade. Espécies do gênero *Androctonus*, podem causar dor local agonizante e bom prognóstico, enquanto espécies do gênero *Leiurus*, podem causar manifestações locais leves que progridem para complicações tardias graves e óbito (EL AZIZ *et al.*, 2019).

No Brasil, o diagnóstico de envenenamento por picadas escorpiônicas é clínico-epidemiológico, sendo imprescindível a busca imediata pelo hospital de referência mais próximo. O manejo desses pacientes se baseia no uso de analgésicos e no soro antiescorpiônico em casos moderados e graves, necessitando de avaliação médica para tal (BRASIL, 2009).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos revisados, o grande número de acidentes escorpiônicos e seus impactos revelam a complexidade e gravidade dessas ocorrências. A variedade de espécies existentes indica a importância de descrever a sintomatologia sistêmica dos pacientes acometidos para minimizar as potenciais complicações relacionadas.

A partir disso, as principais manifestações sistêmicas estão associadas a estimulações simpáticas e parassimpáticas desencadeadas principalmente por ação de neurotoxinas, gerando sintomas, como: náusea, vômitos, taquicardia, bradicardia, taquipnéia, dispnéia, hipertensão, hipotensão, sudorese e priapismo. Ademais, a presença de edema pulmonar se figura como a complicação mais grave.

Nesse sentido, considerando a prevalência e importância médica de acidentes por picadas de escorpiões e seus efeitos sistêmicos, é de suma importância que medidas de prevenção e tratamento sejam aprimoradas, em prol de reduzir o impacto desses acidentes na saúde mundial.

REFERÊNCIAS

- ANJOS, Daniela Brianne Martins dos *et al.* Exposições tóxicas agudas graves em crianças e adolescentes: série de casos. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, p. e2019262, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de controle de escorpiões. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2009. p. 56-57.
- BRAGA, Jacqueline Ramos Machado *et al.* Escorpiões: biologia e envenenamento. **Boletim Científico Agrônomo do CCAAB/UFRB**, v. 2, p. e2280, 2024.
- DEHGHANI, Rouhullah *et al.* Toxicity Mechanism of Dangerous Scorpion Stings in Iran. **Journal of Arthropod-Borne Diseases**, v. 17, n. 2, p. 105-119, 2023.

- ELMOURID, Abdessamad *et al.* Epidemiological, toxicological and physiopathological characteristics of scorpion stings and their management in Morocco: A literature review. **Acta tropica**, v. 239, p. 106812, 2023.
- EL AZIZ, Fatma El-Zahraa *et al.* Toxicological and epidemiological studies of scorpion sting cases and morphological characterization of scorpions (*Leirusquin questriatus* and *Androctonus crassicauda*) in Luxor, Egypt. **Toxicology Reports**, v. 6, p. 329-335, 2019.
- EL, Çigdem; ÇELIKKAYA, Mehmet Emin. Administration of a second dose antivenom in the early period: Is it effective in scorpion stings? **The Journal of Pediatric Research**, v. 7, p. 126-131, 2020.
- GOMES, Jacima Vasques *et al.* Clinical profile of confirmed scorpion stings in a referral center in Manaus, Western Brazilian Amazon. **Toxicon**, v. 187, p. 245-254, 2020.
- KIHTIR, Hasan Serdar *et al.* Severe Scorpion Envenomations in Pediatric Intensive Care Unit. **Medical Journal of Bakirkoy**, v. 18, n. 1, 2022.
- MARTINS, Jonas Gama *et al.* On the noxious black Amazonian scorpion, *Tityus obscurus* (Scorpiones, Buthidae): Taxonomic notes, biology, medical importance and envenoming treatment. **Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology**, v. 228, 2023.
- NAJAFIAN, Mahin *et al.* Scorpion stings in pregnancy: an analysis of outcomes in 66 envenomed pregnant patients in Iran. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 26, p. e20190039, 2020.
- PARRELA, Arthur Fernandes Barbosa *et al.* Scorpion envenomation in Brazil: an update. **Infectio**, v. 26, n. 2, p. 172-180, 2022.
- SHAMOON, Zafar *et al.* Scorpion Toxicity. *In: StatPearls*. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430928/>
- VAUCEL, Jules *et al.* Pediatric scorpionism in northern Amazonia: a 16-year study on epidemiological, environmental and clinical aspects. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 26, :e20200038, 2020.



AMPLLA
EDITORA



9 786553 812109