

CAPÍTULO 51

ARTIGO DE REVISÃO

LIMITAÇÕES E RISCOS NA TERAPIA FARMACOLÓGICA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA ANÁLISE CRÍTICA

Autor Principal

Armando Elias Chamma

Coautores

Beatriz Cappatto da Silva

Joice Pereira Soares

Rodrigo Ranulpho Miranda Santos

Vanessa Piazzini de Faria

Paulo Milad Sebba

Andrey Luciano de Queiroz

Rodrigo Dourado Teles

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) representa um fardo global crescente para a saúde pública, sendo frequentemente acompanhada por uma série de comorbidades que exigem regimes complexos de polifarmácia. Embora a terapia medicamentosa guiada por diretrizes tenha melhorado os resultados clínicos, uma diversidade de fármacos comumente prescritos para condições não cardíacas pode, inadvertidamente, precipitar a descompensação ou agravar a disfunção miocárdica preexistente através de mecanismos como toxicidade direta, efeitos inotrópicos negativos ou alterações na homeostase de sódio e água. Entre os agentes antidiabéticos, as tiazolidinedionas são contraindicadas por aumentarem a retenção de líquidos e o risco de hospitalização, enquanto a saxagliptina apresenta riscos específicos de agravamento da IC. No campo da eletrofisiologia, antiarrítmicos de Classe I e agentes como sotalol e dronedarona devem ser evitados na IC com fração de ejeção reduzida devido ao risco de proarritmia e depressão miocárdica. Bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil e diltiazem) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) apresentam riscos hemodinâmicos e renais significativos, sendo desaconselhados nesta população. Adicionalmente, antimicrobianos como o itraconazol e certos macrolídeos, além de terapias oncológicas (antraciclina e inibidores de VEGF), exigem vigilância extrema por seu potencial cardiotoxico dose-dependente. A redução da morbidade e mortalidade iatrogênica depende de uma revisão sistemática da medicação e da adoção de terapias alternativas com segurança cardiovascular comprovada, integrando cuidados colaborativos e decisões terapêuticas estritamente individualizadas.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Polifarmácia; Cardiotoxicidade; Interações medicamentosas; Segurança do paciente

1. CENÁRIO GLOBAL E O DESAFIO CRÍTICO DA POLIFARMÁCIA

A insuficiência cardíaca (IC) consolidou-se como uma das condições cardiovasculares de crescimento que mais crescem atualmente, representando não apenas um desafio clínico de alta complexidade, mas também um ônus econômico e estrutural sem precedentes para os sistemas de saúde globais. A transição demográfica, caracterizada pelo envelhecimento populacional, aliada à maior sobrevivência pós-eventos isquêmicos agudos, gerou uma coorte crescente de pacientes com miocárdios vulneráveis. Nesse contexto, a gestão da IC transcende a simples otimização hemodinâmica, exigindo uma vigilância farmacológica constante para evitar que o tratamento de comorbidades se torne o gatilho para a descompensação aguda.

A prevenção de interações medicamentosas deletérias e, principalmente, da toxicidade miocárdica direta, emerge como uma estratégia fundamental para mitigar a taxa de internações hospitalares. Ao reduzir a iatrogenia, não apenas se preservam os recursos financeiros do sistema, mas eleva-se substancialmente a qualidade de vida dos pacientes, que frequentemente se veem presos em um ciclo de readmissões por causas evitáveis. O paradigma atual exige que o médico não apenas prescreva o que é benéfico, mas identifique o que é potencialmente nocivo.

A insuficiência cardíaca raramente se apresenta de forma isolada; ela é, por definição, uma síndrome acompanhada por um espectro vasto de comorbidades cardiovasculares (como hipertensão e fibrilação atrial) e não cardiovasculares (como diabetes mellitus tipo 2, doença renal crônica e distúrbios osteoarticulares). Essa coexistência clínica torna a polifarmácia uma necessidade terapêutica, porém perigosa. O acúmulo de regimes medicamentosos eleva exponencialmente o risco de eventos adversos, compromete a adesão do paciente ao tratamento devido à complexidade posológica e, em última instância, pode levar à subprescrição ou subdosagem das terapias medicamentosas guiadas por diretrizes (TMGD), uma vez que o receio de interações impede a titulação de agentes vitais como betabloqueadores e inibidores da SGLT2.

2. FISIOPATOLOGIA DA DESCOMPENSAÇÃO IATROGÊNICA: DINÂMICAS DE CARGA E CONTRATILIDADE

Para compreender como medicamentos aparentemente inócuos podem desestabilizar um paciente com IC, é preciso analisar os mecanismos biofísicos que regem a função ventricular. Certos agentes farmacológicos possuem a capacidade de prejudicar diretamente a contratilidade cardíaca (efeito inotrópico negativo) ou de alterar as variáveis hemodinâmicas fundamentais: a pré-carga (volume de enchimento ventricular) e a pós-carga (resistência contra a qual o coração deve bombear).

- **Alterações na pré-carga:** Medicamentos que promovem a retenção de sódio e água pelo sistema renal elevam o volume intravascular,

sobrecarregando um ventrículo que já opera no limite de sua curva de Frank-Starling.

- **Alterações na pós-carga:** Agentes que promovem vasoconstrição periférica ou interferem na regulação pressórica aumentam o esforço necessário para a ejeção sistólica, podendo precipitar a falência ventricular em corações com reserva contrátil reduzida.
- **Impacto no miocárdio saudável vs. comprometido:** Esses efeitos são ambivalentes. Podem tanto precipitar uma insuficiência cardíaca *de novo* em indivíduos sem histórico de doença cardiovascular quanto exacerbar quadros de IC em pacientes previamente estabilizados.

A estatística da polifarmácia é alarmante: o risco de interações medicamentosas adversas sofre um salto não linear à medida que novos fármacos são adicionados ao regime. Enquanto pacientes utilizando apenas dois medicamentos possuem um risco de interação de aproximadamente 13%, aqueles sob regimes de sete ou mais fármacos enfrentam uma probabilidade de 82% de sofrerem efeitos colaterais deletérios. Exemplos clássicos dessa problemática incluem o uso inadvertido de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que afetam a função renal e a volemia, bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos, que reduzem a força de contração, e certas classes de antidiabéticos.

3. DESAFIOS E RISCOS DOS AGENTES ANTIDIABÉTICOS

3.1 Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (TZDs), com destaque para a rosiglitazona e a pioglitazona, atuam como sensibilizadores de insulina ao se ligarem aos receptores ativados por proliferadores de peroxisoma gama (PPAR- γ). Embora sejam altamente eficazes no controle glicêmico e apresentem baixo risco de hipoglicemia, além de potenciais benefícios na redução da aterosclerose, sua aplicação na IC é severamente restrita. O mecanismo de toxicidade das TZDs reside na sua capacidade de promover a reabsorção de sódio nos ductos coletores renais, o que resulta em edema periférico e expansão do volume plasmático.

- **Evidências clínicas de risco:** O edema periférico ocorre em até 5% dos pacientes em monoterapia, mas essa incidência salta para quase 8% quando o fármaco é combinado com sulfonilureias ou insulina.
- **Estudos de desfecho:** O estudo DREAM, ao avaliar a rosiglitazona em pacientes de alto risco, demonstrou que o uso do agente elevava o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em sete vezes (RR 7,03).
- **Impacto na função ventricular:** Em ensaios com pacientes que já possuíam IC classes II-III (NYHA) e fração de ejeção reduzida (LVEF \leq 40%), a pioglitazona não apenas antecipou o início de novos episódios de descompensação, mas também elevou o desfecho composto de

mortalidade cardiovascular e hospitalização em comparação à gliburida (13% vs. 8%).

Diante desses dados, as diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) são enfáticas: as TZDs são contraindicadas para pacientes com diabetes e IC sintomática, uma vez que o risco de hospitalização por exacerbação de sintomas e retenção hídrica supera qualquer benefício metabólico. Em pacientes com este perfil, a transição para inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) é a conduta padrão e preferível.

3.2 Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i)

Diferente das TZDs, a classe dos inibidores da DPP-4 (gliptinas) apresenta um perfil de risco mais heterogêneo. O estudo fundamental SAVOR-TIMI 53 revelou que, embora a saxagliptina não alterasse a mortalidade cardiovascular geral, ela aumentava significativamente o risco de internação por IC (HR 1,27), particularmente em pacientes que já apresentavam níveis elevados de peptídeos natriuréticos ou doença renal crônica preexistente.

- **Vigilância e diferenciação:** Enquanto a saxagliptina deve ser estritamente evitada em pacientes com ou sob alto risco de IC, outros agentes da classe, como a sitagliptina, a linagliptina e a alogliptina, demonstraram neutralidade clínica nos estudos TECOS e EXAMINE.
- **Meta-análise:** Uma análise abrangente de 84 ensaios clínicos sugeriu um aumento geral de 19% no risco de IC com a classe, reforçando que, embora nem todos os agentes sejam igualmente perigosos, a vigilância pós-comercialização e a cautela na prescrição para pacientes vulneráveis são imperativas.

3.3 Sulfonilureias

O impacto das sulfonilureias no desenvolvimento ou agravamento da IC permanece uma zona cinzenta da medicina baseada em evidências. Estudos observacionais de grande escala sugerem um risco de mortalidade 20-60% superior e um risco de IC até 30% maior quando comparadas à metformina. Contudo, grandes ensaios clínicos randomizados (UKPDS e ADOPT) não conseguiram confirmar essa associação de forma robusta. Por segurança, recomenda-se que seu uso em pacientes com IC estabelecida seja cauteloso, priorizando-se sempre agentes com perfil de segurança cardiovascular sobejamente comprovado.

4. ANTIARRÍTMICOS E O PARADOXO DA FUNÇÃO MIOCÁRDICA

4.1 Antiarrítmicos de Classe I

Os fármacos da Classe I (disopirâmida, flecainida, propafenona e procainamida) são notórios por seus efeitos inotrópicos negativos pronunciados. O mecanismo subjacente envolve o bloqueio dos canais de sódio, que acaba por interferir nas

correntes de cálcio do tipo L e na troca sódio-cálcio intracelular, resultando em menor disponibilidade de cálcio para a contração do sarcômero.

- **Flecainida e propafenona:** Estes agentes podem reduzir drasticamente a função sistólica em pacientes com disfunção ventricular prévia. O estudo CAST foi um marco ao demonstrar que a flecainida aumentava a mortalidade em pacientes com cardiopatia estrutural, consolidando sua contraindicação absoluta na IC com fração de ejeção reduzida (ICFER).
- **Disopiramida:** Apresenta propriedades depressoras tão intensas que pode precipitar insuficiência cardíaca aguda logo após a primeira dose em indivíduos suscetíveis.

Para pacientes com fração de ejeção preservada (ICFEp) e sem evidência de isquemia ou anormalidade estrutural grave, esses medicamentos podem ser considerados, mas sob vigilância rigorosa.

4.2 Antiarrítmicos de Classe III

Enquanto os agentes de Classe I focam no canal de sódio, os antiarrítmicos de Classe III atuam predominantemente no bloqueio dos canais de potássio, prolongando a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo. Contudo, em corações com insuficiência cardíaca, esse prolongamento pode se tornar um substrato para arritmias fatais e descompensação hemodinâmica.

4.2.1 Ibutilida e Sotalol

A ibutilida, um agente de administração exclusivamente intravenosa utilizado para a conversão aguda de *flutter* ou fibrilação atrial, apresenta um perfil hemodinâmico aparentemente estável, mesmo em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) gravemente reduzida (LVEF $\leq 35\%$). No entanto, a segurança hemodinâmica é obscurecida pelo elevado risco de proarritmia. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o prolongamento preexistente do intervalo QT — decorrente do remodelamento elétrico do miocárdio doente — atua em sinergia com a ibutilida para precipitar episódios de *Torsades de Pointes*. A vigilância eletrocardiográfica contínua é, portanto, indispensável durante e após sua administração.

Já o sotalol representa um desafio duplo devido à sua natureza química como uma mistura racêmica dos isômeros *d* e *l*. O isômero *l* confere propriedades betabloqueadoras, enquanto ambos contribuem para o efeito antiarrítmico de Classe III. Historicamente, o isômero *d* puro foi associado a um aumento da mortalidade em ensaios específicos, o que acende um alerta sobre o uso da mistura racêmica.

Mecanicamente, o sotalol pode prejudicar a contratilidade cardíaca de forma direta, agravando a IC em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE). Dados de segurança indicam que a piora da insuficiência cardíaca ocorre em cerca de 3% dos pacientes sem histórico prévio, mas essa taxa salta para 10% naqueles com diagnóstico já estabelecido. O risco é proporcional à gravidade basal

da doença, o que fundamenta as diretrizes internacionais que desaconselham seu uso em pacientes com DSVE significativa.

4.2.2 Dronedarona

A dronedarona surgiu como uma alternativa estruturalmente semelhante à amiodarona, mas desprovida das frações de iodo, visando reduzir as toxicidades extracardíacas (tireoidiana e pulmonar). Seus múltiplos mecanismos — bloqueio de canais de sódio, potássio, cálcio e efeitos antiadrenérgicos — prometiam um controle rítmico eficaz. Entretanto, sua trajetória na insuficiência cardíaca foi marcada por resultados contrastantes.

Embora o estudo ATHENA tenha demonstrado benefícios na redução de hospitalizações em pacientes com fibrilação atrial, o cenário mudou drasticamente em populações com IC. No estudo ANDROMEDA, que avaliou pacientes com ICFER sintomática e disfunção ventricular recente, a dronedarona duplicou o risco de morte, levando à interrupção prematura do ensaio. Da mesma forma, o estudo PALLAS reforçou essa periculosidade ao demonstrar um aumento em mortes cardiovasculares e hospitalizações por IC em pacientes com fibrilação atrial permanente.

Acredita-se que a dronedarona possa exacerbar a ICFER especialmente em estados de instabilidade clínica. Além do risco direto, as interações medicamentosas são críticas: a dronedarona aumenta os níveis séricos de digoxina e betabloqueadores, elevando o risco de bradiarritmias graves. A combinação com bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil ou diltiazem) também é desaconselhada devido à inibição mútua do metabolismo, que potencializa a exposição a esses fármacos.

4.3 Antiarrítmicos de Classe IV

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) são divididos em dois grupos com implicações clínicas opostas na insuficiência cardíaca: os não diidropiridínicos e os diidropiridínicos.

4.3.1 Bloqueadores não diidropiridínicos: verapamil e diltiazem

Estes agentes são geralmente contraindicados na ICFER devido aos seus potentes efeitos inotrópicos negativos. Ao reduzirem o influxo de cálcio através dos canais do tipo L nos cardiomiócitos, eles diminuem a força de contração sistólica, além de reduzirem a frequência cardíaca e a velocidade de condução atrioventricular.

Em pacientes pós-infarto do miocárdio com evidência de congestão pulmonar ou redução da fração de ejeção, o uso do diltiazem foi associado a um aumento na incidência de eventos adversos cardíacos. A interação com betabloqueadores é particularmente perigosa, podendo levar a bloqueios atrioventriculares totais e choque cardiogênico. O uso desses fármacos deve ser restrito a casos muito específicos, como o controle de frequência em fibrilação atrial refratária com monitoramento hospitalar intensivo.

4.3.2 Bloqueadores diidropiridínicos

Diferente do verapamil, agentes como a nifedipina, o anlodipino e a felodipina possuem maior seletividade vascular, promovendo vasodilatação que pode, teoricamente, reduzir a pós-carga. No entanto, a nifedipina de ação curta demonstrou, em estudos iniciais, uma deterioração clínica significativa em pacientes com IC.

Atualmente, apenas o anlodipino e a felodipina são considerados seguros para uso adjuvante em pacientes com IC que necessitam de controle adicional de hipertensão ou angina, pois demonstraram neutralidade em relação à mortalidade. Contudo, o clínico deve estar atento ao risco de edema periférico exacerbado, que pode ser confundido com a descompensação da própria IC.

4.4 Farmacoterapia anti-infecciosa

Muitas infecções exigem tratamentos cujos agentes possuem perfis de toxicidade direta sobre o miocárdio ou que interferem no equilíbrio eletrolítico essencial para a função cardíaca.

4.4.1 Itraconazol

O itraconazol é um antifúngico sistêmico cuja associação com a insuficiência cardíaca é bem documentada. Dados do FDA revelaram dezenas de casos de IC de início recente ou agravamento de quadros preexistentes associados ao seu uso, resultando em hospitalizações e óbitos. O fármaco parece exercer um efeito inotrópico negativo direto, cujo risco é dose-dependente, tornando-se mais proeminente em doses iguais ou superiores a 400 mg diários.

Além da toxicidade direta, o itraconazol é um potente inibidor da enzima CYP3A4. Isso eleva drasticamente a concentração plasmática de outros fármacos cardiovasculares, como estatinas, bloqueadores de canais de cálcio e a eplerenona. De fato, a administração concomitante de itraconazol e eplerenona é contraindicada em pacientes com IC devido ao risco de hipercalemia e arritmias.

4.4.2 Anfotericina B

A anfotericina B, especialmente em sua forma convencional, está associada a reações cardiopulmonares agudas durante a infusão, incluindo hipotensão, dispneia e batimentos acelerados. Casos de cardiomiopatia dilatada reversível foram relatados após o uso prolongado de ambas as formulações (convencional e lipossomal), com a função cardíaca retornando ao normal apenas após a suspensão do tratamento.

A dose é um fator crítico: sobredosagens superiores a 1,5 mg/kg/dia podem levar a paradas cardiorrespiratórias fatais. Além disso, a nefrotoxicidade induzida pelo fármaco frequentemente resulta em hipocalemia profunda, o que potencializa a toxicidade da digoxina, elevando o risco de arritmias ventriculares em pacientes com IC.

4.4.3 Macrolídeos e outros antimicrobianos

Antibióticos macrolídeos, como a claritromicina e a eritromicina, têm sido associados a um aumento nos eventos cardiovasculares, especialmente em pacientes idosos com DPOC ou pneumonia. A claritromicina, especificamente, demonstrou elevar o risco de descompensação da IC e morte cardiovascular nessas populações. O mecanismo principal de risco dessa classe, assim como das fluoroquinolonas, é o prolongamento do intervalo QT.

Outras armadilhas incluem o trimetoprim/sulfametoxazol, que aumenta o risco de hipercalemia severa quando usado com inibidores da ECA ou antagonistas de mineralocorticoides, e antibióticos β -lactâmicos intravenosos (como a piperacilina-tazobactam), que possuem alta carga de sódio e podem precipitar sobrecarga de volume.

4.5 Medicamentos anti-hipertensivos

4.5.1 Bloqueadores alfa-1

Os bloqueadores alfa-1 (doxazosina, prazosina) promovem vasodilatação, mas seu papel na IC é altamente problemático. No histórico estudo ALLHAT, o braço da doxazosina foi interrompido precocemente devido ao dobro de risco de desenvolvimento de IC em comparação com o diurético clortalidona. Esse fenômeno é atribuído à retenção hídrica compensatória e à ativação neuro-hormonal.

Para pacientes com hiperplasia prostática benigna, o uso de bloqueadores alfa-1 só deve ser considerado se o paciente já estiver em uso de betabloqueadores, para evitar a estimulação beta sem oposição, que agrava o remodelamento cardíaco e a retenção de sódio.

4.5.2 Agonistas de ação central e minoxidil

Agentes como a moxonidina e a clonidina reduzem o tônus simpático, o que parecia promissor para a IC. No entanto, ensaios clínicos com moxonidina foram interrompidos devido ao aumento da mortalidade. Acredita-se que a redução brusca do suporte simpático possa causar uma depressão miocárdica fatal durante episódios de estresse agudo.

Embora melhore a fração de ejeção em alguns casos, o minoxidil está associado ao aumento da angina, arritmias e mortalidade, não sendo recomendado para pacientes com insuficiência cardíaca.

5. ANALGESIA, GESTÃO ANESTÉSICA E A INTERFACE NEUROPSIQUIÁTRICA

5.1 Analgésicos e descompensação volêmica

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) figuram entre as classes de medicamentos mais amplamente consumidas em escala global, tanto sob prescrição médica quanto por meio da automedicação facilitada por formulações

de venda livre. O mecanismo de ação primordial desses agentes reside na inibição das enzimas ciclooxigenases (COX), as quais catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Enquanto os AINEs tradicionais, como o ibuprofeno e o diclofenaco, exercem uma inibição não seletiva das isoformas COX-1 e COX-2, os inibidores seletivos da COX-2 (coxibes) foram desenhados para mitigar os efeitos adversos gastrointestinais, preservando a proteção da mucosa mediada pela COX-1.

5.1.1 Fisiopatologia da exacerbação induzida por AINEs

Em pacientes com insuficiência cardíaca, a manutenção do débito cardíaco e da perfusão renal depende criticamente de um equilíbrio neuro-hormonal delicado. Os AINEs rompem esse equilíbrio por meio de múltiplos mecanismos:

- **Comprometimento da autorregulação renal:** A inibição das prostaglandinas renais, que são vasodilatadoras, resulta em vasoconstrição das arteríolas aferentes, reduzindo o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular.
- **Retenção de sódio e água:** A redução da perfusão renal ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona e promove a reabsorção tubular de sódio, levando à expansão do volume extracelular e ao aumento da pré-carga.
- **Antagonismo terapêutico:** Os AINEs diminuem significativamente a eficácia clínica dos diuréticos e dos inibidores do sistema renina-angiotensina, medicamentos que formam o alicerce do tratamento da IC.
- **Aumento da pós-carga:** Ao elevar a resistência vascular sistêmica, esses agentes impõem um esforço adicional a um ventrículo já debilitado.

5.1.2 Evidências epidemiológicas e clínicas

Estudos observacionais de larga escala, incluindo o *Estudo de Rotterdam* e registros nacionais da Dinamarca, estabeleceram uma correlação direta entre o uso de AINEs e o risco de insuficiência cardíaca de início recente ou recorrente. Em populações idosas, o risco de hospitalização por IC duplica com o uso de AINEs, especialmente quando associados à terapia diurética.

A magnitude do risco é alarmante: o uso de um único AINE após o diagnóstico de insuficiência cardíaca pode elevar o risco de recidiva da doença em quase dez vezes. Embora o risco seja dose-dependente e mais acentuado em agentes com meia-vida longa, como o piroxicam, ou com maior potência, como a indometacina e o diclofenaco, os inibidores da COX-2 (como o rofecoxibe e, em doses elevadas, o celecoxibe) também apresentam riscos cardiovasculares significativos. Portanto, as diretrizes recomendam a abstenção desses fármacos em pacientes com IC, priorizando estratégias analgésicas alternativas.

5.2 Farmacologia anestésica

O envelhecimento populacional e a maior cronicidade da insuficiência cardíaca resultam em um número crescente de pacientes com função ventricular

comprometida sendo submetidos a procedimentos cirúrgicos. Estes indivíduos apresentam uma vulnerabilidade extrema, com uma mortalidade operatória 63% superior e uma taxa de readmissão em 30 dias 51% maior em comparação com pacientes sem cardiopatias. A escolha do regime anestésico é essencial, dado que muitos agentes possuem efeitos cardiodepressores intrínsecos.

5.2.1 Anestésicos inalatórios vs. intravenosos

Os anestésicos voláteis modernos, como o isoflurano, sevoflurano e desflurano, são frequentemente preferidos para a manutenção anestésica devido à estabilidade hemodinâmica relativa e às propriedades de pré-condicionamento isquêmico que oferecem ao miocárdio. Em contraste, agentes mais antigos como o halotano e o enflurano devem ser evitados devido ao seu potencial pró-arrítmico e depressor miocárdico.

Quanto aos agentes intravenosos:

- **Propofol:** Atua via receptores GABA, promovendo vasodilatação e depressão miocárdica dose-dependente. Pode exacerbar a hipotensão ao atenuar os reflexos barorreceptores, exigindo monitoramento rigoroso.
- **Etomidato:** É o agente de eleição para indução em pacientes instáveis, pois preserva a contratilidade miocárdica e causa mínima depressão cardiovascular, embora seu uso prolongado seja limitado pela inibição da esteroidogênese adrenal.
- **Cetamina:** Possui um perfil complexo; embora estimule o sistema simpático (aumentando frequência cardíaca e pressão arterial), exerce um efeito inotrópico negativo direto que pode prevalecer em pacientes com insuficiência cardíaca grave ou exaustão de catecolaminas, levando ao colapso hemodinâmico. Além disso, aumenta o consumo de oxigênio miocárdico, sendo contraindicada em casos de isquemia coronariana.
- **Dexmedetomidina:** Agonistas alfa-2 seletivos com propriedades simpatolíticas, podendo causar bradicardia e hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos.

5.3 Neuropsiquiatria e insuficiência cardíaca

Os medicamentos utilizados para tratar distúrbios neurológicos e psiquiátricos podem afetar a homeostase cardiovascular por meio da modulação iônica e autonômica.

5.3.1 Antiepilépticos e função ventricular

A carbamazepina, ao bloquear canais de sódio, pode exercer efeitos inotrópicos negativos, especialmente em concentrações elevadas, tendo sido relatados casos de disfunção ventricular grave pós-overdose. Recomenda-se cautela no uso terapêutico em pacientes com IC prévia.

A pregabalina, embora amplamente prescrita para dor neuropática, tem sido associada ao surgimento ou agravamento da IC. Seu mecanismo de ação sobre os canais de cálcio pode interferir no manuseio do cálcio miocárdico e capilar, resultando em edema periférico e ganho de peso — fatores que complicam o manejo volêmico na IC.

5.3.2 Agonistas da dopamina e a doença de Parkinson

Pacientes idosos tratados para Parkinson enfrentam um risco aumentado de IC com o uso de certos agonistas dopaminérgicos. Dados de coorte indicam um aumento de 58% no risco de IC, sendo o pramipexol (RR 1,86) e a cabergolina (RR 2,07) os agentes mais implicados, especialmente nos primeiros meses de tratamento e em pacientes octogenários. Agentes como o ropinirol parecem apresentar um perfil de segurança mais favorável.

5.3.3 Estabilizadores de humor e antipsicóticos

O lítio, pilar no tratamento do transtorno bipolar, possui um índice terapêutico estreito e pode causar toxicidade miocárdica direta e distúrbios de condução, como disfunção do nó sinusal e bloqueios atrioventriculares. Devido a esses riscos, é contraindicado na ICFe, devendo-se preferir alternativas como o ácido valproico.

Entre os antipsicóticos, a clozapina exige vigilância extrema devido ao risco de miocardite aguda e cardiomiopatia, que podem ser fatais se não reconhecidas precocemente, ocorrendo tipicamente nos primeiros dois meses de terapia.

6. INTERFACES PULMONARES, SISTÊMICAS E O DESAFIO DA CARDIO-ONCOLOGIA

6.1 Agonistas beta 2-adrenérgicos

O tratamento de pacientes que apresentam concomitantemente doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência cardíaca (IC) representa um dos maiores desafios de equilíbrio farmacológico na medicina interna. Os agonistas beta 2-adrenérgicos inalatórios, como salbutamol (curta duração), salmeterol e formoterol (longa duração), constituem o alicerce para o alívio sintomático da obstrução brônquica devido à sua capacidade de induzir a broncodilatação por meio do relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas. Contudo, a seletividade beta 2 não é absoluta, e esses agentes exercem propriedades cronotrópicas e inotrópicas positivas significativas, que podem sobrecarregar o miocárdio.

6.1.1 Riscos cardiovasculares e evidências clínicas

A ativação excessiva de receptores adrenérgicos no coração pode precipitar isquemia miocárdica e instabilidade elétrica. Evidências robustas provenientes de estudos observacionais e registros de larga escala indicam que o uso de beta 2-agonistas, independentemente da duração de ação, está associado a um risco elevado de infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e episódios de insuficiência cardíaca aguda descompensada.

- **Programa CHARM:** Dados deste programa revelaram que o uso de broncodilatadores foi um preditor independente de taxas mais altas de hospitalização por IC (HR 1,49) e eventos cardiovasculares adversos maiores (HR 1,32).
- **Contexto hospitalar:** Registros de mundo real em mais de 160.000 internações demonstraram que a administração de broncodilatadores de curta duração nas primeiras 48 horas de hospitalização por IC correlacionou-se a piores desfechos clínicos, mesmo em pacientes sem diagnóstico prévio de DPOC.
- **Riscos sistêmicos e arritmias:** Formulações sistêmicas (orais) apresentam um perfil de risco dramaticamente superior às inalatórias, estando associadas a um aumento de quatro vezes no risco de reinternação por arritmias.

Clinicamente, os agonistas beta 2 orais devem ser terminantemente evitados na IC. Para as formas inalatórias, a prescrição deve ser prudente, minimizando dose e frequência. Em pacientes com necessidade frequente de resgate, recomenda-se a transição para corticosteroides inalatórios ou antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA), que oferecem um perfil de segurança cardiovascular mais favorável.

6.2 Corticosteroides

A utilização de corticosteroides, embora vital em diversas condições inflamatórias e autoimunes, impõe riscos severos ao paciente com insuficiência cardíaca devido à indução de fatores de risco sistêmicos e efeitos diretos na homeostase de fluidos.

6.2.1 Fisiopatologia do dano induzido por glicocorticoides

A exposição excessiva a esses agentes promove a retenção de sódio e líquidos, além de desencadear um fenótipo metabólico adverso caracterizado por obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. Esse conjunto de fatores acelera o processo aterosclerótico e eleva o risco de desenvolvimento de IC *de novo* ou descompensação de quadros estáveis.

- **Relação dose-resposta:** O risco de insuficiência cardíaca é nitidamente dependente da dose: pacientes em uso de baixas doses (< 7,5 mg de prednisolona) apresentam um risco relativo (RR) de 1,95, enquanto doses elevadas (> 20 mg) elevam esse risco para 3,69.
- **Mineralocorticoides e fludrocortisona:** O uso de mineralocorticoides, como a fludrocortisona, é particularmente problemático, pois pode antagonizar diretamente os benefícios dos antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (MRAs). Na doença de Addison, a reposição excessiva resultou em IC congestiva em quase um terço dos pacientes acompanhados.

Embora o uso crônico seja desencorajado, terapias de curto prazo com altas doses têm sido exploradas na IC aguda (estudo CORTAHF), demonstrando potencial benefício na descongestão sem os riscos associados à exposição prolongada.

6.3 Cardio-Oncologia

A evolução do tratamento do câncer trouxe consigo o desafio da cardiotoxicidade, que pode comprometer a sobrevida do paciente tanto quanto a própria neoplasia maligna.

6.3.1 Antraciclinas

As antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina) são agentes fundamentais na quimioterapia, mas possuem um potencial cardiotoxígeno dose-dependente e frequentemente irreversível.

A cardiotoxicidade resulta de um processo multifacetado: inibição da topoisomerase II beta nos cardiomiócitos, geração excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), disfunção mitocondrial e formação de metabólitos alcoólicos cardiotoxicos. O espectro clínico varia de toxicidade aguda (arritmias) a falência cardíaca crônica progressiva que pode manifestar-se décadas após o tratamento.

- **Prevenção e estratégias:** O uso de dexrazoxano (quelante de ferro e inibidor da topoisomerase II) demonstrou reduzir a cardiotoxicidade em 60%. O uso de estatinas (atorvastatina) e o bloqueio neuro-hormonal precoce com carvedilol ou enalapril são estratégias fundamentais para preservar a fração de ejeção (FEVE).

6.3.2 Agentes alquilantes e antimetabólitos

- **Ciclofosfamida:** Associada à cardiotoxicidade aguda e miocardite hemorrágica, especialmente em regimes de condicionamento para transplante de células-tronco. A IC ocorre em até 28% dos casos de altas doses e pode ser fatal em poucos dias.
- **5-Fluorouracilo e capecitabina:** A cardiotoxicidade manifesta-se predominantemente por vasoespasmos coronarianos, levando a angina, síndrome de Takotsubo e, em casos graves, ICFe.

6.3.3 Terapias direcionadas e inibidores de tirosina quinase

- **Anti-HER2 (trastuzumabe):** Inibe a sinalização crucial para a sobrevivência do cardiomiócito. Quando combinado com antraciclinas, o risco de IC sintomática chega a 16%. A toxicidade costuma ser reversível em 80% dos casos, mas exige monitoramento cardíaco rigoroso.
- **Inibidores de VEGF e TKIs (sunitinibe, sorafenibe):** Estão associados a hipertensão severa e disfunção mitocondrial, com incidência de IC de até 10% no caso do sunitinibe.
- **Inibidores do proteassoma e imunoterapia:** O carfilzomibe apresenta risco elevado de IC devido a lesão oxidativa. Inibidores de pontos de controle

imunológico (ICIs) podem causar miocardite fulminante, com mortalidade superior a 40%.

7. PRINCIPAIS DIRETRIZES E CONCLUSÕES CLÍNICAS

A gestão da insuficiência cardíaca na prática clínica atual é um exercício de precisão farmacológica, constantemente ameaçado pela complexidade da polifarmácia e pela necessidade de tratar comorbidades graves. Este documento de consenso técnico mapeia as armadilhas ocultas em diversas classes medicamentosas, consolidando o conhecimento de que medicamentos rotineiros — de antidiabéticos a quimioterápicos — podem atuar como gatilhos para a deterioração miocárdica.

As tiazolidinedionas e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) emergem como as ameaças mais onipresentes à homeostase volêmica, enquanto antiarrítmicos de Classe I e certas terapias oncológicas representam riscos diretos à contratilidade e estabilidade elétrica do coração. A integração de revisões sistemáticas de medicamentos e a colaboração estreita entre cardiologistas e outras especialidades são relevantes para minimizar danos iatrogênicos.

A escolha por alternativas mais seguras, como os inibidores de SGLT2 em detrimento das gliptinas de risco, e a vigilância rigorosa sobre a dose de corticosteroides e antibióticos macrolídeos, são condutas que podem reduzir substancialmente a morbidade e a mortalidade. A segurança do paciente com insuficiência cardíaca, por sua vez, depende da capacidade do médico em reconhecer prontamente o risco dessas interações farmacológicas e individualizar cada decisão terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Abdin A, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Kindermann I, Lainscak M, et al. 'Time is prognosis' in heart failure: Time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4444-4453.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.
3. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(6):e32-e69.
4. El Hadidi S, Rosano G, Tamargo J, Agewall S, Drexel H, Kaski JC, et al. Potentially inappropriate prescriptions in heart failure with reduced ejection

- fraction: ESC position statement. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(2):187-210.
5. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):141-149.
 6. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096-1105.
 7. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: A meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(10):1189-1195.
 8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326.
 9. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-242.
 10. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE. *Lancet.* 2015;385(9982):2067-2076.
 11. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324(12):781-788.
 12. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360(7):668-678.
 13. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2678-2687.
 14. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2268-2276.
 15. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation.* 1991;83(1):52-60.

16. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335(15):1107-1114.
17. Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart failure associated with itraconazole. *Lancet.* 2001;357(9269):1766-1767.
18. Schembri S, Williamson PA, Short PM, Singanayagam A, Akram A, Taylor J, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: Analysis of two prospective cohort studies. *BMJ.* 2013;346:f1235.
19. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2000;283(15):1967-1975.
20. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003;5(5):659-667.
21. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: Nested case-control study. *BMJ.* 2016;354:i4857.
22. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG, Schulman KA, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108(4):559-567.
23. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Rezgui N, Labrousse J. Carbamazepine-associated severe left ventricular dysfunction. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(3):339-342.
24. Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(1):34-41.
25. Talati SN, Aslam AF, Vasavada B. Sinus node dysfunction in association with chronic lithium therapy: A case report and review of literature. *Am J Ther.* 2009;16(3):274-278.
26. Alawami M, Wasywich C, Cicovic A, Kenedi C. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):315-320.
27. Hawkins NM, Wang D, Petrie MC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(6):557-565.
28. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in

- collaboration with EHA, ESTRO and IC-OS. *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-4361.
29. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: The STOP-CA randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(6):528-536.
30. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-1764.