



CLASSES DE FÁRMACOS QUE PODEM CONTRIBUIR COMO FATORES DE RISCO PARA O INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Jane Tavares Saraiva; Omero Martins Rodrigues Junior



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p2822-2840>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 21 de Outubro de 2024

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma condição clínica grave caracterizada pela interrupção do fluxo sanguíneo para o coração, resultando em dano ao músculo cardíaco. Entre os principais fármacos que podem gerar risco de IAM estão os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), especialmente em uso prolongado e em doses elevadas. Além disso, certos medicamentos para tratar transtornos psiquiátricos, como antidepressivos e antipsicóticos, têm sido associados a distúrbios metabólicos que aumentam a suscetibilidade a doenças cardiovasculares. Os contraceptivos orais, particularmente aqueles contendo estrogênio, também estão ligados a um aumento do risco de trombose e, conseqüentemente, de IAM, especialmente em mulheres com predisposição a problemas cardiovasculares. Fármacos utilizados para tratar distúrbios hormonais, como algumas terapias de reposição hormonal, podem agravar fatores de risco como hipertensão e dislipidemia. A avaliação cuidadosa da necessidade de uso de tais medicamentos, a escolha de alternativas mais seguras e o monitoramento rigoroso são medidas essenciais para minimizar o risco de IAM associado ao uso de fármacos. Observando a importância do tema que este artigo teve como objetivo Identificar as classes os fármacos que podem contribuir como fatores de risco para o infarto agudo do miocárdio, visando fornecer informações que ajudem na prevenção e manejo adequado dessas medicações em pacientes com predisposição a eventos cardiovasculares, visando fornecer subsídios para a elaboração de estratégias preventivas e terapêuticas mais seguras e eficazes. A metodologia usada foi uma revisão da literatura com base nas obras digitais disponíveis em plataformas digitais confiáveis. Para tanto concluímos que o futuro da farmacoterapia cardiovascular deve se concentrar na prevenção e manejo cuidadoso da cardiotoxicidade, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e a segurança dos pacientes.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade. Fármacos pró-arrítmicos. Risco cardiovascular. Infarto do miocárdio. Efeitos adversos de medicamentos

CLASSES OF DRUGS THAT MAY CONTRIBUTE AS RISK FACTORS FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

ABSTRACT

Acute myocardial infarction (AMI) is a severe clinical condition characterized by the interruption of blood flow to the heart, resulting in damage to the heart muscle. Among the main drugs that can increase the risk of AMI are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), especially with prolonged use and at high doses. Additionally, certain medications used to treat psychiatric disorders, such as antidepressants and antipsychotics, have been associated with metabolic disorders that increase susceptibility to cardiovascular diseases. Oral contraceptives, particularly those containing estrogen, are also linked to an increased risk of thrombosis and, consequently, AMI, especially in women predisposed to cardiovascular problems. Drugs used to treat hormonal disorders, such as some hormone replacement therapies, can exacerbate risk factors like hypertension and dyslipidemia. Careful assessment of the need for such medications, the selection of safer alternatives, and rigorous monitoring are essential measures to minimize the risk of AMI associated with drug use. Given the importance of this topic, the objective of this article was to investigate the drugs associated with an increased risk of acute myocardial infarction, analyzing their mechanisms of action, pharmacological interactions, and clinical impact, aiming to provide a basis for the development of safer and more effective preventive and therapeutic strategies. The methodology used was a literature review based on digital works available on reliable digital platforms. To this end, we conclude that the future of cardiovascular pharmacotherapy should focus on the prevention and careful management of cardiotoxicity, with the aim of improving clinical outcomes and patient safety.

Keywords: Cardiotoxicity. Pro-arrhythmic drugs. Cardiovascular risk. Myocardial infarction. Adverse drug effects

Autor correspondente: Jane Tavares Saraiva jane.tavares23@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM), uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, continua a representar um desafio significativo para os sistemas de saúde e para os profissionais médicos (Gong *et al.*, 2021). Este evento cardiovascular agudo é muitas vezes desencadeado por uma combinação de fatores de risco, incluindo estilo de vida, genética e uso de medicamentos (Samsky *et al.*, 2021). Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse na identificação e compreensão dos fármacos que podem contribuir para o aumento do risco de IAM, bem como nos mecanismos pelos quais esses medicamentos exercem seu efeito nocivo sobre o sistema cardiovascular (Younis *et al.*, 2020).

O infarto agudo do miocárdio é uma síndrome coronariana aguda que ocorre devido à obstrução do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco, resultando em lesão miocárdica (Chi *et al.*, 2020). Embora os fatores de risco tradicionais, como hipertensão, dislipidemia e tabagismo, sejam bem reconhecidos, a influência dos fármacos na predisposição ao IAM ainda não é totalmente compreendida. Alguns medicamentos, apesar de seus benefícios terapêuticos em outras condições, podem desencadear efeitos adversos cardiovasculares, aumentando o risco de IAM (Jortveit *et al.*, 2020). Portanto, é crucial investigar essa relação para orientar a prescrição de medicamentos e melhorar a segurança dos pacientes.

O uso generalizado de medicamentos em diferentes populações, para uma variedade de condições clínicas, ressalta a importância de compreender os potenciais efeitos adversos desses agentes farmacológicos (Yang *et al.*, 2020). Embora muitos medicamentos sejam prescritos para tratar condições não relacionadas ao coração, alguns deles têm sido associados a um aumento do risco de eventos cardiovasculares, incluindo o IAM (Sagris *et al.*, 2020). Identificar esses fármacos e compreender os mecanismos subjacentes é fundamental para orientar práticas clínicas mais seguras e para minimizar o risco cardiovascular em pacientes em uso desses medicamentos (Alanazi *et al.*, 2020).

Entre os fármacos com potencial para gerar fatores de risco para o IAM estão os

anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), opioides, antidepressivos tricíclicos, anticoncepcionais hormonais e corticosteroides (Yang *et al.*, 2020). Estes medicamentos, amplamente utilizados na prática clínica diária, podem ter efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular, aumentando a suscetibilidade a eventos trombóticos, arritmias cardíacas e disfunção endotelial, entre outros (Fathima, 2021).

É essencial entender os mecanismos pelos quais esses fármacos podem influenciar o desenvolvimento do IAM, a fim de implementar estratégias de prevenção eficazes e garantir um uso racional e seguro desses medicamentos (Boarescu *et al.*, 2021). Além disso, uma revisão abrangente da literatura sobre esse tema pode fornecer insights valiosos sobre as interações farmacológicas e os potenciais riscos cardiovasculares associados a diferentes classes de medicamentos.

Portanto, esta revisão visa examinar criticamente a literatura atual sobre os fármacos que podem gerar fatores de risco para o IAM explorando os mecanismos de ação envolvidos e destacando a importância da vigilância clínica e do gerenciamento adequado do risco cardiovascular em pacientes sob tratamento farmacológico. Avaliando a importância do trabalho para a sociedade, que o objetivo geral foi investigar os fármacos associados ao aumento dos fatores de risco para o infarto agudo do miocárdio, analisando seus mecanismos de ação, interações farmacológicas e impacto clínico, visando fornecer subsídios para a elaboração de estratégias preventivas e terapêuticas mais seguras e eficazes.

REVISÃO DA LITERATURA

O coração é um órgão vital do sistema cardiovascular, responsável por bombear sangue rico em oxigênio e nutrientes para todas as partes do corpo. Composto por quatro câmaras - duas átrios e dois ventrículos - o coração funciona através de contrações coordenadas e ritmadas, garantindo o fluxo sanguíneo adequado para manter as funções corporais essenciais (Rajagopalan & Landrigan, 2021).

No entanto, o coração está sujeito a uma série de condições que podem comprometer sua função, sendo o infarto agudo do miocárdio (IAM) uma das mais graves e potencialmente fatais. O infarto agudo do miocárdio ocorre quando há uma interrupção repentina do suprimento sanguíneo para uma parte do músculo cardíaco,

resultando em danos irreversíveis ao tecido muscular (miocárdio) devido à falta de oxigênio e nutrientes (McDonagh *et al.*, 2021).

A principal causa do infarto agudo do miocárdio é a obstrução das artérias coronárias, responsáveis por fornecer sangue ao músculo cardíaco. Isso geralmente ocorre devido à formação de placas de ateroma (aterosclerose) nas paredes das artérias coronárias, que podem se romper e desencadear a formação de um coágulo sanguíneo (trombo). Quando um trombo bloqueia completamente o fluxo sanguíneo em uma artéria coronária, ocorre o infarto (Kumar *et al.*, 2022).

Vários fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do infarto agudo do miocárdio, incluindo hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, colesterol elevado, obesidade, sedentarismo e história familiar de doença cardíaca (Dai *et al.*, 2022). Estudos recentes têm identificado vários fármacos associados a um aumento do risco de IAM. Por exemplo, alguns anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) foram associados a um aumento do risco de eventos cardiovasculares, incluindo IAM, devido aos seus efeitos pró-inflamatórios e de retenção de líquidos (Moore *et al.*, 2020). Os fármacos podem influenciar o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) de várias maneiras, seja aumentando diretamente o risco cardiovascular, afetando negativamente os fatores de risco existentes ou interagindo com outros medicamentos (Alqdwah-Fattouh *et al.*, 2020). Abaixo estão alguns fármacos que podem estar associados ao aumento do risco de IAM e seus mecanismos de ação dentro do organismo:

Tabela 1. Relação do mecanismo fármacos que podem causar infarto agudo do miocárdio

Fármaco	Classe	Risco de aumento de infarto	Mecanismo de Ação no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)
Ibuprofeno	Anti-inflamatório Não Esteroidal (AINE)	Alto	Não indicado diretamente para IAM. Pode aliviar dor e inflamação, mas aumenta risco cardiovascular com uso prolongado.
Diclofenaco	Anti-inflamatório Não Esteroidal (AINE)	Alto	Não indicado no IAM. Aumenta o risco cardiovascular e de eventos trombóticos, devendo ser evitado.
Contraceptivos Orais Combinados	Hormonal	Moderado a Alto	Não indicados para IAM. Podem aumentar o risco de trombose venosa e arterial em mulheres com fatores de risco.

Antidepressivo	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (SSRIs)	Baixo	Podem ser usados em pacientes com IAM que desenvolvem depressão, auxiliando no bem-estar psicológico e na recuperação.
Fluoxetina	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina (SSRI)	Baixo	Similar aos SSRIs, pode ser usado para tratar depressão em pacientes pós-IAM.
Olanzapina	Antipsicótico Atípico	Moderado a Alto	Não é indicada diretamente para IAM. Seu uso pode aumentar o risco de complicações cardiovasculares.
Risperidona	Antipsicótico Atípico	Moderado a Alto	Não indicada para IAM. Pode causar efeitos adversos cardiovasculares, como arritmias e aumento de risco de eventos trombóticos.
Rosiglitazona	Antidiabético (Tiazolidinediona)	Alto	Contraindicada no IAM devido ao aumento do risco de insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares.
Morfina	Opioide Analgésico	Baixo	Usada no IAM para aliviar dor intensa e ansiedade, reduzindo a demanda de oxigênio pelo miocárdio.
Codeína	Opioide Analgésico	Baixo	Menos utilizada que a morfina no IAM, mas pode aliviar a dor, embora menos potente.
Efedrina	Simpaticomimético	Alto	Não indicada no IAM devido ao aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, o que pode agravar o quadro.
Pseudoefedrina	Descongestionante	Moderado a Alto	Contraindicada no IAM, pois pode causar aumento da pressão arterial e frequência cardíaca.
Doxorrubicina	Quimioterápico (Antraciclina)	Alto	Não usada para IAM. Na verdade, pode causar toxicidade cardíaca, aumentando o risco de insuficiência cardíaca.
Trastuzumabe	Anticorpo Monoclonal	Moderado a Alto	Não usado para IAM. Pode, entretanto, causar disfunção cardíaca e insuficiência cardíaca em pacientes com câncer.
Ritonavir	Antirretroviral (Inibidor de Protease)	Moderado	Não indicado para IAM. Pode interagir com outros medicamentos usados no tratamento cardiovascular, exigindo ajuste de doses.
Lopinavir	Antirretroviral (Inibidor de Protease)	Moderado	Sem indicação direta para IAM, mas seu uso em pacientes com HIV pode complicar o tratamento devido a interações medicamentosas.

Fonte: Construído pelos autores

A maioria dos fármacos listados não é indicada para o tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio, e alguns podem até aumentar o risco cardiovascular. Apenas a morfina, dos mencionados, é diretamente utilizada no manejo de IAM para controle da

dor e ansiedade. Na tabela 1 mostra como a associação de certos fármacos pode elevar significativamente o risco de infarto, especialmente em pacientes predispostos a problemas cardiovasculares. Da mesma forma, certos medicamentos para o tratamento de distúrbios psiquiátricos, como antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos atípicos, podem aumentar o risco de IAM devido aos seus efeitos sobre a pressão arterial, ritmo cardíaco e metabolismo lipídico (Fuggle *et al.*, 2020). Além disso, alguns medicamentos para o tratamento da hipertensão, como os betabloqueadores, podem ter efeitos adversos no sistema cardiovascular, potencialmente aumentando o risco de IAM em certos pacientes (Kalyani *et al.*, 2021).

2.1 Mecanismos de ação dos fármacos usados para o tratamento de infarto agudo do miocárdio.

O mecanismo de ação de um fármaco descreve as interações bioquímicas específicas que permitem que ele exerça seus efeitos terapêuticos no organismo. Em essência, ele detalha como o fármaco interage com componentes celulares, teciduais ou orgânicos, desencadeando uma série de eventos que resultam na alteração fisiológica desejada (Ahmad *et al.*, 2020).

Essa alteração pode se manifestar como o alívio de sintomas, a cura de uma patologia ou a prevenção de um quadro clínico. Compreender o mecanismo de ação é essencial para o desenvolvimento racional de fármacos, a otimização de terapias e a minimização de efeitos adversos (Khan *et al.*, 2021). A seguir, são apresentados exemplos de como alguns fármacos atuam no organismo (Tabela 2).

Tabela 2. Relação do mecanismo de ação dos farmacos mais usados contra o infarto agudo do miocárdio.

Fármaco	Tipo de inibição do fármaco
Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)	Inibe a ciclooxigenase-1 (COX-1), reduzindo a síntese de tromboxano A2, diminuindo a agregação plaquetária e a formação de trombos (Trapali, 2023).
Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa	Bloqueiam o receptor de glicoproteína IIb/IIIa nas plaquetas, impedindo a formação de pontes de fibrinogênio e prevenindo trombos (Zhu, 2020).
Nitratos (e.g., Nitroglicerina)	São convertidos em óxido nítrico, promovendo vasodilatação e reduzindo a demanda de oxigênio do miocárdio e aumentando o fluxo sanguíneo (2020).

Betabloqueadores (e.g., Metoprolol)	Antagonizam receptores beta-adrenérgicos, reduzindo frequência cardíaca, contratilidade e pressão arterial, diminuindo a demanda de oxigênio (2022).
Inibidores da ECA (e.g., Enalapril)	Inibem a conversão de angiotensina I em angiotensina II, promovendo vasodilatação e diminuindo a pressão arterial e pós-carga (Bryniarski, 2022).
ARA II (e.g., Losartana)	Bloqueiam os receptores AT1 de angiotensina II, promovendo vasodilatação e redução da pressão arterial (Salim; Jones, 2022).
Estatinas (e.g., Atorvastatina)	Inibem a HMG-CoA redutase, reduzindo os níveis de colesterol LDL, estabilizando placas ateroscleróticas e reduzindo o risco de eventos cardíacos (2020).
Anticoagulantes (e.g., Heparina)	Potencializam a antitrombina III, inibindo a trombina e o fator Xa, prevenindo a formação de novos coágulos (Beurskens et al., 2020).
Inibidores de P2Y12 (e.g., Clopidogrel)	Bloqueiam irreversivelmente o receptor P2Y12, inibindo a ativação plaquetária e reduzindo a formação de trombos (Baldetti et al., 2020).
Trombolíticos (e.g., Alteplase)	Promovem a conversão de plasminogênio em plasmina, que degrada a fibrina e dissolve coágulos, restaurando o fluxo sanguíneo (Yang; Gu; Xu, 2023).

Fonte: Construído pelos autores

Os farmacos ja possuem seu potencial de atuação e isso potencializa quando são associados a outros medicamentos, sendo assim a abaixo apontamos as associações que mais aumentam o risco de infarto:

a) Ibuprofeno + Contraceptivos Orais Combinados: Aumento no risco de trombose e eventos cardíacos.

b) Diclofenaco + Pseudoefedrina: Elevado risco devido ao aumento da pressão arterial e efeitos trombogênicos.

c) Olanzapina + Rosiglitazona: Ganho de peso, resistência à insulina e riscos cardiovasculares elevados.

d) Doxorrubicina + Trastuzumabe: Alta toxicidade cardíaca, aumentando significativamente o risco de infarto em pacientes oncológicos.

Essas combinações são especialmente perigosas em pacientes com fatores de risco cardiovascular e devem ser evitadas ou monitoradas de perto. Dessa forma com o intuito de minimizar essas fatores o manejo do infarto agudo do miocárdio (IAM), para cada fármaco possui um papel fundamental, sendo sua seleção e combinação individualizadas de acordo com o quadro clínico específico do paciente. Fatores como tempo decorrido desde o início dos sintomas, presença de complicações e resposta ao tratamento inicial são determinantes na escolha da terapia medicamentosa mais adequada (Yang; Gu; Xu, 2023).

2.2 Medicamentos com potencial de agravar o infarto agudo do miocárdio

Fatores de risco são características, condições ou comportamentos que aumentam a probabilidade de uma pessoa desenvolver uma doença ou condição médica. Eles não são causas diretas da doença, mas podem contribuir para o seu surgimento ou agravar o quadro clínico. A presença de múltiplos fatores de risco pode elevar significativamente a chance de desenvolvimento de uma condição específica (Münzel *et al.*, 2022).

Fármacos, em geral, são desenvolvidos para tratar ou prevenir condições médicas, e não para aumentar o risco de doenças como o infarto agudo do miocárdio (IAM) (Mortensen; Nordestgaard, 2020). No entanto, alguns medicamentos podem ter efeitos adversos que, em certos casos, podem aumentar o risco de IAM, especialmente quando usados incorretamente (tabela 3), em doses inadequadas, ou em pacientes com predisposição a doenças cardiovasculares (Delbaere *et al.*, 2023).

Tabela 3. Fármacos, sua ação no organismo e seu potencial de aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM):

Fármaco	Ação no organismo	Potencial de aumento do risco de IAM
Ibuprofeno	Inibe as enzimas COX-1 e COX-2, reduzindo a inflamação, dor e febre.	Aumenta o risco de IAM em torno de 20-50%, especialmente com uso prolongado (Moore, 2020).
Diclofenaco	Inibe COX-1 e COX-2, reduzindo a síntese de prostaglandinas, aliviando a inflamação.	Maior risco de IAM entre os AINEs, com aumento de 20-50% (Moore, 2020).
Naproxeno	Inibe COX-1 e COX-2, com efeitos anti-inflamatórios e analgésicos.	Aumenta o risco de IAM em torno de 20-50% dependendo da dose e duração (Moore, 2020).
Anticoncepcionais Orais Combinados	Inibem a ovulação e alteram o muco cervical.	Aumentam o risco de IAM em 20-40%, especialmente em fumantes e pacientes com fatores de risco (Ornello <i>et al.</i> , 2020).
Prednisona	Corticosteroide que suprime a inflamação, mas pode causar hipertensão, hiperlipidemia e resistência à insulina.	Aumenta o risco de IAM em até 20% com uso prolongado (Dzherieva <i>et al.</i> , 2022).
Anfetaminas	Estimulam o sistema nervoso, aumentando a frequência cardíaca e pressão arterial.	Podem aumentar o risco de IAM em até 40-50% com uso regular

		ou abusivo (Gagnon et al., 2022).
Descongestionantes	Agonistas adrenérgicos que promovem vasoconstrição e aumento da pressão arterial.	Aumentam o risco de IAM em até 40-50%, especialmente com uso prolongado (Gagnon et al., 2022).
Olanzapina	Antipsicótico atípico que bloqueia receptores de dopamina e serotonina, promovendo sedação e controle de psicose.	Aumenta o risco de IAM em torno de 15-30%, especialmente em pacientes idosos (Akinola, 2023).
Risperidona	Antipsicótico atípico que bloqueia receptores de dopamina e serotonina, controlando sintomas psicóticos.	Aumenta o risco de IAM em torno de 15-30%, especialmente em pacientes com síndrome metabólica (Akinola, 2023).

Fonte: Construído pelos autores

Na tabela 3 são apresentados as principais ações de cada fármaco no organismo e o impacto potencial que eles podem ter no aumento do risco de infarto agudo do miocárdio, particularmente em pacientes com fatores de risco ou em uso prolongado. O aumento do risco de IAM associado ao uso desses fármacos não significa que todos os usuários desenvolverão a condição, mas sim que há um risco adicional em certos contextos, especialmente quando os medicamentos são usados por longos períodos ou em pacientes com predisposição a doenças cardiovasculares (Kang *et al.*, 2020).

METODOLOGIA

O estudo, conduzido sob a abordagem da Revisão Integrativa da Literatura, conforme descrito por Vosgerau e Romanowski (2014), tem como objetivo organizar, esclarecer e resumir as principais obras existentes, destacando citações relevantes que compõem a revisão de literatura em áreas específicas de cada abordagem. A análise crítica das publicações desempenha um papel crucial na evolução histórica do diálogo acadêmico, proporcionando insights e inovações teóricas.

A coleta de dados foi realizada por meio de artigos científicos provenientes de fontes renomadas, como a Scientific Electronic Library Online (SCIELO), a Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados foram “Fármacos; Infarto agudo do miocárdio; Riscos

cardiovasculares; Efeitos adversos; Segurança farmacológica”. Foram incluídos na pesquisa periódicos e artigos originais produzidos no Brasil, em língua portuguesa e inglesa, publicados no período de 2015 a 2024, e legislações. A inclusão exigia que os estudos contivessem pelo menos dois descritores e estivessem alinhados com os objetivos delineados no escopo do estudo.

Excluíram-se estudos com desenhos do tipo coorte, caso-controle, relatos de experiência e estudos de caso. Além disso, foram excluídos aqueles publicados antes de 2016, a menos que estivessem relacionados a legislações, e os que não apresentavam claramente o objetivo da pesquisa. A análise dos dados concentrou-se nos resultados e conclusões principais que estivessem alinhados com os objetivos propostos, promovendo uma comparação crítica entre diversas fontes literárias. Os procedimentos metodológicos adotados para este estudo incluíram um levantamento bibliográfico e uma análise de conteúdo de artigos científicos.

RESULTADOS

Um total de 48 obras foi identificado, distribuído entre as seguintes plataformas: Scielo (16), Pubmed (12) e BVS (20). Os critérios de exclusão foram aplicados mediante a análise dos títulos, resumos, identificação de duplicatas e elegibilidade. Com base nessa triagem, foram selecionados 10 artigos para a revisão e compilação dos dados, visando atender aos objetivos específicos delineados neste estudo.

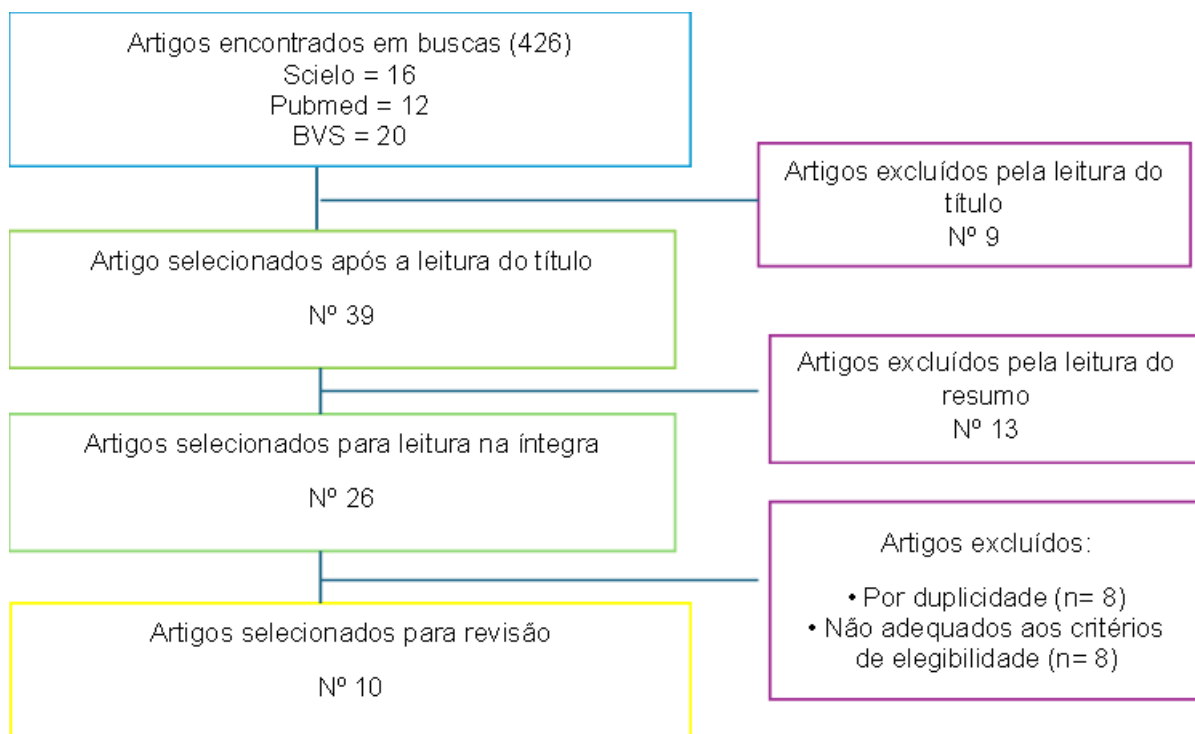


Figura 1. Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. **Fonte:** Construído pelos autores

Quadro 1. Dados dos artigos selecionados

Autor	Ano de publicação	Título	Objetivo	Metodologia	Conclusão
Cardinale et al.	2021	Efeitos cardiotoxícos e lesão miocárdica: a busca por uma definição mais precisa de cardiotoxicidade medicamentosa.	Relacionar as lesões causadas por cardiotoxicidade medicamentosa	Revisão da literatura	grandes ensaios clínicos randomizados são necessários para avaliar a relação custo/benefício de protocolos padronizados para a detecção precoce de cardiotoxicidade usando o ensaio de hs-ctn em pacientes recebendo quimioterapia para doenças malignas.
Mamoshina; Rodriguez; Bueno-Orovio	2021	Rumo a uma visão mais ampla dos mecanismos de cardiotoxicidade de drogas	Identificar os mecanismos de cardiotoxicidade de drogas	Revisão da literatura	A compreensão dos mecanismos de toxicidade induzida por drogas e das diferenças nos perfis de segurança cardíaca das terapias é importante para o desenvolvimento de novos compostos e de ensaios de segurança para testes pré-clínicos. No cenário clínico, os mecanismos induzidos por drogas que levam a eventos cardíacos adversos são geralmente considerados de origem multifatorial e, muitas vezes, permanecem pouco compreendidos.

Economopoulou et al.	2015	Terapia contra o câncer e risco cardiovascular: foco no bevacizumabe	Resumir e discutir as evidências disponíveis sobre a toxicidade cardiovascular das terapias sistêmicas anticancerígenas, com atenção especial aos efeitos adversos recentemente reconhecidos do bevacizumabe.	Revisão da literatura	Apesar de sua eficácia, o bevacizumabe tem sido associado a um risco significativo de complicações cardiovasculares, como hipertensão, isquemia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva.
Wayangankar et al.	2015	Bradicardia sintomática induzida por citosina arabinosídeo em altas doses	Relatar sobre a bradicardia devido ao uso de citosina arabinosídeo	Relato de caso	O relato de caso a seguir utilizou pela primeira vez a Escala de Naranjo para documentar uma associação de alta probabilidade (reação adversa definitiva a medicamentos) de citarabina com bradicardia sinusal sintomática.
Zaccara; Lattanzi; Brigo	2022	Efeitos adversos cardíacos dos medicamentos anticonvulsivantes	Verificar o efeito dos anticonvulsivantes	Revisão da literatura	Pacientes com epilepsia grave apresentam aumento do risco de doença cardiovascular e arritmias. Embora os medicamentos anticonvulsivantes (ASMs) possam ter efeitos protetores indiretos contra eventos cardiovasculares, reduzindo a frequência de convulsões e, portanto, a morte súbita na epilepsia, alguns deles exercem efeitos cardiotóxicos.
Nair	2020	Drogas cardíacas	Descrever a toxicidade de drogas cardíacas	Relato de caso	A toxicidade para os músculos cardíacos e o sistema vascular pode ser induzida pelos efeitos colaterais de doses terapêuticas ou overdose de muitos medicamentos terapêuticos (oncológicos ou não oncológicos), drogas ilícitas, álcool ou outros agentes.
Sessa et al.	2020	Risco de fraturas, infarto agudo do miocárdio, fibrilação atrial e arritmia ventricular em pacientes geriátricos expostos à prometazina	comparar o risco de fraturas, infarto agudo do miocárdio, fibrilação atrial e arritmia ventricular entre cidadãos dinamarqueses com idade ≥ 65 anos que eram novos usuários de prometazina ou domperidona, triazolam, loratadina	Estudo de caso	A prometazina apresentou maior risco de hospitalização por fibrilação atrial do que a loratadina e a betaistina (OR 1,58; IC 95% 1,07–2,63 e OR 3,22; IC 95% 1,69–7,14, respectivamente).
Do	2023	Reações adversas a medicamentos antiarrítmicos	Avaliar as reações adversas de medicamentos	Estudo de caso	A maioria dos AADs pode ter múltiplos efeitos nos canais, receptores e



CLASSES DE FÁRMACOS QUE PODEM CONTRIBUIR COMO FATORES DE RISCO PARA O INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Saraiva et.al.

			usados para tratar arritmias		bombas e também alterar a hemodinâmica e o sistema nervoso autônomo. As múltiplas ações eletrofisiológicas dos AADs interagindo com os substratos subjacentes variáveis presentes em cada paciente determinam se o efeito clínico será pró-arritmico ou antiarritmico.
Pugliese et al.	2020	Efeitos adversos cardiovasculares de drogas psicotrópicas	Efeitos adversos cardiovasculares que podem ocorrer durante o tratamento com as diferentes categorias de psicotrópico	Estudo de caso	Existe um risco marginal de infarto do miocárdio durante a terapia antidepressiva, mas o risco de efeitos adversos cardiovasculares com antidepressivos não tricíclicos é notavelmente baixo e praticamente inexistente para os modificadores de humor, exceto lítio e ansiolíticos.
Palsøe et al.	2024	Medicamentos pró-arrítmicos, níveis de medicamentos e polifarmácia em vítimas da síndrome da morte súbita arritmica: um estudo baseado em autópsia da Dinamarca	Descrever o perfil toxicológico de vítimas de SADS, com foco em drogas pró-arrítmicas, níveis de drogas e polifarmácia.	Estudo de caso	A maioria da população com SADS teve um resultado positivo na triagem toxicológica, com uma proporção notavelmente grande com medicamentos pró-arrítmicos e polifarmácia. Isso destaca a necessidade de foco futuro nas drogas como um fator de risco para SADS.

Fonte: Construído pelos autores

A discussão sobre os dados apresentados revela um panorama abrangente e complexo dos efeitos adversos cardiovasculares associados a diferentes classes de fármacos. A literatura revisada evidencia a importância crescente de compreender e mitigar os riscos cardiotóxicos, especialmente em contextos onde os medicamentos são usados de forma crônica ou em populações vulneráveis, como pacientes com câncer, indivíduos geriátricos, e aqueles com distúrbios psiquiátricos ou neurológicos.

Cardinale *et al.* (2021), destacam a necessidade de ensaios clínicos robustos para avaliar protocolos de detecção precoce de cardiotoxicidade em pacientes submetidos à quimioterapia. Este estudo sublinha a urgência em estabelecer medidas preventivas, dada a gravidade das lesões cardíacas induzidas por agentes quimioterápicos, onde o uso do ensaio de hs-ctn surge como uma ferramenta promissora.

Mamoshina, Rodriguez e Bueno-Orovio (2021), focam na importância de uma compreensão mais profunda dos mecanismos de cardiotoxicidade de drogas,

fundamental para o desenvolvimento de novos compostos e ensaios de segurança. A identificação de mecanismos multifatoriais que conduzem a eventos cardíacos adversos revela a complexidade intrínseca da cardiotoxicidade, frequentemente subestimada no desenvolvimento de novos fármacos.

Economopoulou *et al.* (2015), discutem especificamente o bevacizumabe, um medicamento anticancerígeno eficaz, mas associado a significativos riscos cardiovasculares, como hipertensão e insuficiência cardíaca. A revisão reflete um dilema clínico comum: o balanço entre a eficácia terapêutica e os riscos adversos, especialmente em terapias de longo prazo.

Wayangankar *et al.* (2015), apresentam um relato de caso que ilustra a bradicardia induzida pela citosina arabinosídeo, destacando a importância do uso da Escala de Naranjo para documentar a causalidade de reações adversas a medicamentos. Este caso enfatiza a necessidade de vigilância clínica e documentação rigorosa para a gestão de reações adversas inesperadas.

Zaccara, Lattanzi e Brigo (2022), exploram os efeitos adversos dos anticonvulsivantes, identificando um aumento no risco de doenças cardiovasculares e arritmias em pacientes com epilepsia. A discussão ressalta a dualidade dos anticonvulsivantes, que embora ofereçam proteção contra convulsões e morte súbita, podem também provocar efeitos cardiotóxicos, exigindo uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios em cada paciente.

Outros estudos, como o de Sessa *et al.* (2020) e Do (2023), reforçam a complexidade das interações farmacológicas e seus impactos cardiovasculares, especialmente em populações geriátricas e em pacientes tratados com antiarrítmicos. Estes estudos evidenciam a necessidade de uma abordagem personalizada na escolha e monitoramento de terapias, visando minimizar os riscos de eventos adversos graves

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão da literatura sublinha a importância crítica de compreender e mitigar os riscos de cardiotoxicidade, especialmente em populações vulneráveis, como pacientes oncológicos, idosos e indivíduos com condições psiquiátricas ou neurológicas. Os estudos discutidos ressaltam a necessidade de ensaios clínicos robustos para a

detecção precoce e da compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes aos efeitos adversos induzidos por drogas usadas para o tratamento de doenças do coração. Além disso, a documentação rigorosa de reações adversas e a personalização das terapias emergem como estratégias essenciais para equilibrar os benefícios terapêuticos com a minimização de riscos, especialmente em tratamentos de longo prazo. Portanto, o futuro da farmacoterapia cardiovascular deve se concentrar na prevenção e manejo cuidadoso da cardiotoxicidade, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e a segurança dos pacientes

REFERÊNCIAS

- Ahmad, R. S., Hussain, M. B., Sultan, M. T., Arshad, M. S., Waheed, M., Shariati, M. A., ... & Hashempur, M. H. (2020). Biochemistry, safety, pharmacological activities, and clinical applications of turmeric: a mechanistic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020(1), 7656919.
- Akinola, P. S., Tardif, I., & Leclerc, J. (2023). Antipsychotic-induced metabolic syndrome: a review. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 21(6), 294-305.
- Alanazi, A., Alghanim, M. H., Alamer, A. J., Alshaqaiq, M. A., Al Busaeed, M. M., Alahmed, A. H., ... & Althagafi, M. A. (2020). Acute myocardial infarction patients' knowledge regarding the modifiable risk factors of heart disease. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 9(2-2020), 210-216.
- Alqdwh-Fattouh, R., Rodríguez-Martín, S., de Abajo, F. J., González-Bermejo, D., Gil, M., García-Lledó, A., & Bolúmar, F. (2020). Differential effects of antidepressant subgroups on risk of acute myocardial infarction: A nested case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(10), 2040-2050.
- Anjos, M., Fontes-Oliveira, M., Costa, V. M., Santos, M., & Ferreira, R. (2021). An update of the molecular mechanisms underlying doxorubicin plus trastuzumab induced cardiotoxicity. *Life sciences*, 280, 119760.
- Baldetti, L., Melillo, F., Moroni, F., Gallone, G., Pagnesi, M., Venuti, A., ... & Cappelletti, A. M. (2020). Meta-analysis comparing P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*, 125(12), 1815-1822.
- Beurskens, D. M., Huckriede, J. P., Schrijver, R., Hemker, H. C., Reutelingsperger, C. P., & Nicolaes, G. A. (2020). The anticoagulant and nonanticoagulant properties of heparin. *Thrombosis and haemostasis*, 120(10), 1371-1383.
- Boarescu, P. M., Boarescu, I., Bulboacă, A. E., Bocşan, I. C., Pop, R. M., Gheban, D., ... & Bolboacă, S. D. (2021). Multi-organ protective effects of curcumin nanoparticles on drug-induced acute myocardial infarction in rats with type 1 diabetes mellitus. *Applied Sciences*, 11(12), 5497.
- Bryniarski, P., Nazimek, K., & Marcinkiewicz, J. (2022). Immunomodulatory Activity of the Most Commonly Used Antihypertensive Drugs—Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1772.
- Cardinale, D. M., Zaninotto, M., Cipolla, C. M., Passino, C., Plebani, M., & Clerico, A. (2021).

Cardiotoxic effects and myocardial injury: The search for a more precise definition of drug cardiotoxicity. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 59(1), 51-57.

Chi, G. C., Kanter, M. H., Li, B. H., Qian, L., Reading, S. R., Harrison, T. N., ... & Reynolds, K. (2020). Trends in acute myocardial infarction by race and ethnicity. *Journal of the American Heart Association*, 9(5), e013542.

Costa, V. M., Grando, L. G. R., Milandri, E., Nardi, J., Teixeira, P., Mladěnka, P., ... & OEMONOM. (2022). Natural sympathomimetic drugs: From pharmacology to toxicology. *Biomolecules*, 12(12), 1793.

Dai, H., Much, A. A., Maor, E., Asher, E., Younis, A., Xu, Y., ... & Bragazzi, N. L. (2022). Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes*, 8(1), 50-60.

Delbaere, Q., Chapet, N., Huet, F., Delmas, C., Mewton, N., Prunier, F., ... & Roubille, F. (2023). Anti-inflammatory drug candidates for prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Pharmaceuticals*, 16(1), 78.

Do, U. (2023). Adverse reactions to antiarrhythmic drugs. *Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy*, 5(1), 1-14.

Dorward, J., Gbinigie, O., Cai, T., Roberts, N. W., Garrett, N., Hayward, G., & Butler, C. C. (2020). The protease inhibitor lopinavir, boosted with ritonavir, as treatment for COVID-19: a rapid review. *Antiviral therapy*, 25(7), 365-376.

Dzherieva, I. S., Volkova, N. I., Davidenko, I. Y., Reshetnikov, I. B., Brovkina, S. S., Avakova, S. M., & Tishchenko, Y. V. (2022). Glucocorticoid therapy is a risk factor for cardiovascular diseases. *Medical Herald of the South of Russia*, 13(3), 93-106.

Economopoulou, P., Kotsakis, A., Kapisir, I., & Kentepozidis, N. (2015). Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer management and research*, 133-143.

Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., ... & Kaye, A. M. (2021). Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: a narrative review. *Neurology international*, 13(3), 387-401.

Fathima, S. N. (2021). An Update on Myocardial Infarction. *Current Research and Trends in Medical Science and Technology*, 1.

Fuggle, N. R., Cooper, C., Harvey, N. C., Al-Daghri, N., Brandi, M. L., Bruyère, O., ... & Reginster, J. Y. (2020). Assessment of cardiovascular safety of anti-osteoporosis drugs. *Drugs*, 80, 1537-1552.

Gagnon, L. R., Sadasivan, C., Perera, K., & Oudit, G. Y. (2022). Cardiac complications of common drugs of abuse: pharmacology, toxicology, and management. *Canadian Journal of Cardiology*, 38(9), 1331-1341.

Giglio, R. V., Papanas, N., Rizvi, A. A., Ciaccio, M., Patti, A. M., Ilias, I., ... & Rizzo, M. (2022). An update on the current and emerging use of thiazolidinediones for type 2 diabetes. *Medicina*, 58(10), 1475.

Gong, F. F., Vaitenas, I., Malaisrie, S. C., & Maganti, K. (2021). Mechanical complications of acute myocardial infarction: a review. *JAMA cardiology*, 6(3), 341-349.

Jortveit, J., Pripp, A. H., Langørgen, J., & Halvorsen, S. (2020). Incidence, risk factors and outcome of young patients with myocardial infarction. *Heart*, 106(18), 1420-1426.

Kalyani, R. R. (2021). Glucose-lowering drugs to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 384(13), 1248-1260.

- Kamani, M., Akgor, U., & Gültekin, M. (2022). Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer. *ecancermedicalscience*, 16.
- Kang, D. O., An, H., Park, G. U., Yum, Y., Park, E. J., Park, Y., ... & Choi, C. U. (2020). Cardiovascular and bleeding risks associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(5), 518-529.
- Khan, J., Al Asoom, L. I., Al Sunni, A., Rafique, N., Latif, R., Al Saif, S., ... & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 139, 111557.
- Kumar, A., Rathor, K., Vaddi, S., Patel, D., Vanjarapu, P., & Maddi, M. (2022, August). ECG Based Early Heart Attack Prediction Using Neural Networks. In *2022 3rd International Conference on Electronics and Sustainable Communication Systems (ICESC)* (pp. 1080-1083). IEEE.
- Lamb, Y. N. (2020). Rosuvastatin/ezetimibe: a review in hypercholesterolemia. *American journal of cardiovascular drugs*, 20, 381-392.
- Mamoshina, P., Rodriguez, B., & Bueno-Orovio, A. (2021). Toward a broader view of mechanisms of drug cardiotoxicity. *Cell Reports Medicine*, 2(3).
- McDonagh, M. S., Dana, T., Selph, S., Devine, E. B., Cantor, A., Bougatsos, C., ... & Haupt, D. W. (2020). Updating the comparative evidence on second-generation antipsychotic use with schizophrenia. *Psychiatric Research and Clinical Practice*, 2(2), 76-87.
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., ... & Kathrine Skibelund, A. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 42(36), 3599-3726.
- Moore, N. (2020). Coronary risks associated with diclofenac and other NSAIDs: an update. *Drug safety*, 43(4), 301-318.
- Mortensen, M. B., & Nordestgaard, B. G. (2020). Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. *The Lancet*, 396(10263), 1644-1652.
- Münzel, T., Hahad, O., Sørensen, M., Lelieveld, J., Duerr, G. D., Nieuwenhuijsen, M., & Daiber, A. (2022). Environmental risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive expert review. *Cardiovascular research*, 118(14), 2880-2902.
- Nair, H. (2020). Cardiac drugs. In *Toxicology Cases for the Clinical and Forensic Laboratory* (pp. 195-202). Academic Press.
- Nitroglycerin-Symposium, H. (2020). Nitroglycerin 9: Nitrates and Mobility. 9th Hamburg Symposium. Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
- Ornello, R., Canonico, M., Merki-Feld, G. S., Kurth, T., Lidegaard, Ø., MacGregor, E. A., ... & Sacco, S. (2020). Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. *Expert review of neurotherapeutics*, 20(4), 313-317.
- Palsøe, M. K., Hansen, C. J., Torp-Pedersen, C., Winkel, B. G., Linnet, K., Tfelt-Hansen, J., & Banner, J. (2024). Proarrhythmic drugs, drug levels, and polypharmacy in victims of sudden arrhythmic death syndrome: An autopsy-based study from Denmark. *Heart Rhythm*.
- Pratiwi, R., Noviana, E., Fauziati, R., Carrão, D. B., Gandhi, F. A., Majid, M. A., & Saputri, F. A. (2021). A review of analytical methods for codeine determination. *Molecules*, 26(4), 800.
- Pugliese, A. M., Coppi, E., Cherchi, F., & Pepeu, G. (2020). Cardiovascular adverse effects of

psychotropic drugs. *Brain and Heart Dynamics*, 707-720.

Rajagopalan, S., & Landrigan, P. J. (2021). Pollution and the heart. *New England Journal of Medicine*, 385(20), 1881-1892.

Sagris, M., Antonopoulos, A. S., Theofilis, P., Oikonomou, E., Siasos, G., Tsalamandris, S., ... & Tousoulis, D. (2022). Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction. *Cardiovascular research*, 118(10), 2281-2292.

Salim, H., & Jones, A. M. (2022). Angiotensin II receptor blockers (ARBs) and manufacturing contamination: A retrospective National Register Study into suspected associated adverse drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(11), 4812-4827.

Samsky, M. D., Morrow, D. A., Proudfoot, A. G., Hochman, J. S., Thiele, H., & Rao, S. V. (2021). Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a review. *Jama*, 326(18), 1840-1850.

Sessa, M., Mascolo, A., Dalhoff, K. P., & Andersen, M. (2020). The risk of fractures, acute myocardial infarction, atrial fibrillation and ventricular arrhythmia in geriatric patients exposed to promethazine. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(3), 349-357.

Trapali, M. I. (2023). Therapeutic Uses of Aspirin. In *Pain Management-From Acute to Chronic and Beyond*. IntechOpen.

Trombini, C., Blasco, J., & Hampel, M. (2020). Ibuprofen and diclofenac: effects on freshwater and marine aquatic organisms—are they at risk?. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in water: emerging contaminants and ecological impact, 161-189.

Vrablik, M., Corsini, A., & Tůmová, E. (2022). Beta-blockers for atherosclerosis prevention: a missed opportunity?. *Current Atherosclerosis Reports*, 24(3), 161-169.

Wayangankar, S. A., Patel, B. C., Parekh, H. D., Holter, J. L., & Lazzara, R. (2015). High-dose cytosine arabinoside-induced symptomatic bradycardia. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 16, S38-S41.

Yang, J., Biery, D. W., Singh, A., Divakaran, S., DeFilippis, E. M., Wu, W. Y., ... & Blankstein, R. (2020). Risk factors and outcomes of very young adults who experience myocardial infarction: the partners YOUNG-MI registry. *The American journal of medicine*, 133(5), 605-612.

Yang, Y., Gu, B., & Xu, X. Y. (2023). In silico study of different thrombolytic agents for fibrinolysis in acute ischemic stroke. *Pharmaceutics*, 15(3), 797.

Younis, A., Matetzky, S., Mulla, W., Masalha, E., Afel, Y., Chernomordik, F., ... & Beigel, R. (2020). Epidemiology characteristics and outcome of patients with clinically diagnosed acute myocarditis. *The American Journal of Medicine*, 133(4), 492-499.

Zaccara, G., Lattanzi, S., & Brigo, F. (2022). Cardiac adverse effects of antiseizure medications. *Expert Opinion on Drug Safety*, 21(5), 641-652.

Zhu, X., & Cao, G. (2020). Safety of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors used in stroke-related treatment: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620942594.