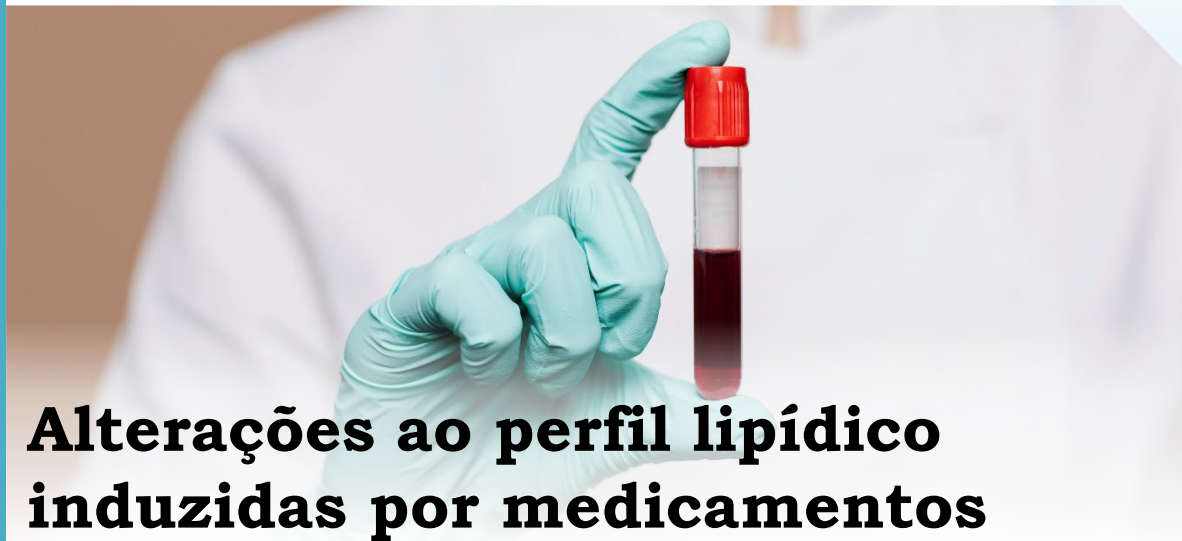


São vários os fármacos que, em diferentes magnitudes, podem influenciar o perfil lipídico. Contudo, as implicações da sua utilização na morbidade e mortalidade cardiovasculares a longo prazo são desconhecidas



Alterações ao perfil lipídico induzidas por medicamentos

DATA 2022-11-04 AUTOR Ana Paula Mendes, *Farmacêutica do CIM*

Diversos fármacos, além dos especificamente indicados no tratamento das dislipidemias, podem influenciar o perfil lipídico, com efeitos benéficos ou prejudiciais.¹⁻⁴

Os indivíduos com dislipidemia prévia e os que possuem um risco cardiovascular elevado apresentam maior risco em consequência destes efeitos.^{1,2}

Entre os fármacos, ou classes farmacológicas, que têm sido associadas a alterações no perfil lipídico incluem-se fármacos cardiovasculares, antipsicóticos, anticonvulsivantes, hormonas e certos imunossuppressores.² Nalguns casos trata-se de um efeito de grupo; noutros, pode depender do fármaco específico^{1,2} ou da dose utilizada.² Este efeito pode determinar a seleção de um fármaco para tratamento de casos específicos,^{1,2,5} como no caso de indivíduos de alto risco.^{2,5}

São seguidamente referidos os fármacos mais frequentemente citados.

Fármacos cardiovasculares

Alguns fármacos anti-hipertensores podem influenciar o perfil lipídico, considerando-se atualmente que a seleção correta do tratamento anti-hipertensor, de acordo com a sua associação a outros fatores de risco cardiovascular, como as dislipidemias, pode aportar benefícios clínicos, especialmente a longo prazo.¹ Existe ainda muito debate acerca da existência, ou não, de implicações a longo prazo associadas a estas alterações.²

Os fármacos com maior evidência de efeitos desfavoráveis sobre o perfil lipídico são os **diuréticos** e os **bloqueadores beta-adrenérgicos**.^{1,2,6} Demonstrou-se, contudo, que reduzem a morbidade e mortalidade cardiovasculares^{1,3,4} e considera-se que estes fármacos devem ser utilizados sempre que estejam indicados.^{1,2,6}

Diuréticos

Os diuréticos tiazídicos^{1-4,6,7} e os diuréticos de ansa podem aumentar os valores de colesterol total (CT), de colesterol LDL (c-LDL) e de triglicéridos (TG).^{1-4,7} Não parecem afetar os níveis de colesterol HDL (c-HDL).²⁻⁴ No caso dos diuréticos tiazídicos, os aumentos parecem depender da dose,^{1,2,4-6} mas os dados são discrepantes.² Em alguns estudos de longa duração – seguimento entre 3-5 anos, observou-se que este efeito não parece ser duradouro

e que poderia não ter relevância clínica além do primeiro ano de tratamento.¹ Efetivamente, estes efeitos aparentam ser transitórios, com retorno aos valores iniciais^{2,4} após um ano de terapêutica.⁴ Desconhecem-se os efeitos da monoterapia com diuréticos poupadores de potássio, sabendo-se que a sua associação a diuréticos tiazídicos tem efeitos semelhantes à monoterapia com estes últimos.^{3,4}

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Os efeitos adversos metabólicos dos bloqueadores beta-adrenérgicos dependem da dose e do fármaco específico² e parecem ser mais proeminentes em fumadores.⁶ Têm efeitos negligenciáveis nos valores de CT ou de c-LDL,^{2-4,6} aumentando, contudo, os níveis de TG e diminuindo os de c-HDL.^{1-4,6,7}

A evidência acerca da duração do efeito é discrepante, com estudos a referirem alterações de duração inferior a um ano^{2,3} e outros a reportarem níveis aumentados após diversos anos de tratamento.²⁻⁴

Estas alterações não parecem constituir um efeito de classe.² Fármacos com maior atividade simpaticomimética intrínseca,²⁻⁶ seletividade β_1 ^{2,5} ou efeitos vasodilatadores^{2,6} estão associados a menor impacto nos níveis lipídicos.^{2,5} O atenolol, o metoprolol^{1,2,6} e o propranolol estão associados ao maior aumento.^{1,5,6} O carvedilol parece ter um efeito mais neutro.^{1,2,5,6}

Outras classes de anti-hipertensores

Os **bloqueadores adrenérgicos alfa**, como a doxazosina,¹ e a prazosina² têm efeitos favoráveis sobre o perfil lipídico,^{1-4,6} reduzindo os valores de CT,^{1,3,4,6} de c-LDL^{1,3,4} e de TG,^{1-3,6} aumentando os níveis de c-HDL.^{1-4,6} Contudo, estes efeitos benéficos não parecem traduzir-se numa menor incidência de doença cardiovascular.^{3,4}

Os **bloqueadores dos canais do cálcio** não alteram negativamente o perfil lipídico.^{1,3-6}

Os **inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)** e os **antagonistas dos recetores da angiotensina II** podem ter efeitos neutros ou ligeiramente benéficos.^{1,5,6}

O efeito de **inibidores simpáticos de ação central**, como a metildopa e a clonidina, não foi adequadamente estudado, mas as alterações reportadas não parecem ser significativas.⁶

Alterações ao perfil lipídico induzidas por medicamentos

DATA 2022-11-04 | AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM

Antiarrítmicos

Há evidência de que o tratamento de longa duração com a **amiodarona** induz um aumento do CT, dependente da dose, e dos níveis séricos de CT e de c-LDL. Adicionalmente, pode causar hipotireoidismo, com consequentes alterações no metabolismo lipídico.²

Antidiabéticos

Os **inibidores do co-transportador de sódio e glicose tipo 2** (SGLT2) podem causar um aumento modesto das c-LDL, relacionado com a dose e com o fármaco concreto, bem como das c-HDL. Podem reduzir ou ter um efeito neutro sobre os triglicéridos.^{1,2}

Outros antidiabéticos, nomeadamente a metformina, as sulfonilureias, a acarbose e os inibidores da dipeptidil peptidase 4 aparentam ter efeitos neutros no perfil lipídico; as gliptazonas parecem associadas a aumentos do c-LDL, mas também do c-HDL.⁵

Hormonas

Os **estrogénios** têm efeitos benéficos no perfil lipídico, pela diminuição dos níveis de CT e de c-LDL e elevação dos níveis de c-HDL; contudo, aumentam também os níveis de TG,^{1,4,7} especialmente em mulheres com hipertrigliceridemia prévia, o que pode aumentar o risco de pancreatite.² Este efeito é dependente da dose. O etinilestradiol tem um efeito benéfico mais marcado do que o estradiol. A administração de estrogénios por via transdérmica tem um efeito praticamente neutro sobre os níveis lipídicos séricos.²⁻⁴

Os **progestagénios** têm efeitos opostos aos dos estrogénios sobre o perfil lipídico, aumentando os níveis de CT^{1,2,4} e de c-LDL, e reduzindo os de c-HDL e de TG.^{1,3,4,7} Em doses baixas, como as usadas em contraceptivos orais progestagénicos, não mostram efeitos significativos.^{3,4}

Os efeitos dos **contracetivos orais combinados** (COC) sobre os lípidos séricos dependem do teor de estrogénio da formulação^{2,7} e da androgenicidade do progestagénio. Progestagénios mais androgénicos, como o levonorgestrel,²⁻⁴ e a noretisterona,^{3,4} têm efeitos mais desfavoráveis do que progestagénios menos androgénicos, como o desogestrel e o gestodeno. Estes têm demonstrado efeitos favoráveis sobre os níveis de c-LDL e c-HDL, mas podem aumentar os níveis de TG;²⁻⁴ apresentam, contudo, maior risco de tromboembolismo venoso.^{3,4} As alterações dos lípidos raramente constituem um problema com uso de COC de baixa dosagem.⁷

A **terapia hormonal de substituição** combinada tem efeitos semelhantes aos dos estrogénios administrados isoladamente sobre os níveis de CT e c-LDL, apesar de os efeitos sobre o c-HDL dependerem do progestagénio. O seu efeito sobre os TG permanece incerto.^{3,4}

Os **moduladores seletivos dos recetores de estrogénios** raloxifeno e tamoxifeno têm efeitos benéficos nos níveis de CT e c-LDL.¹⁻⁴ Nenhum dos dois afeta os níveis de c-HDL,^{3,4} mas o tamoxifeno aumenta os níveis de TG,¹⁻⁴ podendo originar pancreatite aguda secundária a hipertrigliceridemia.²

O **clomifeno**, estimulante da ovulação, causa aumento dos TG.¹

O **danazol**, um esteroide sintético utilizado no tratamento da endometriose,¹⁻⁴ da doença mamária fibrocística² e do angioedema hereditário,^{1,2,4} causa aumento do c-LDL e diminuição

do c-HDL,¹⁻⁴ não dependentes da dose.^{3,4} Contudo, os níveis retornam aos valores base após descontinuação do fármaco,²⁻⁴ podendo ser necessária precaução apenas em terapêuticas prolongadas, ou em indivíduos com elevado risco cardiovascular.²

A terapêutica de privação androgénica utilizada no tratamento do cancro da próstata, com recurso aos **análogos da hormona libertadora de gonadotropinas** tem sido associada a aumento do CT, TG e c-HDL. No que diz respeito ao c-LDL, alguns estudos mostram aumento dos níveis, enquanto outros não encontraram alterações significativas.²

Imunossupressores

Os **corticosteroides** aumentam os níveis de CT, de c-LDL e de TG,^{1,2,7,8} mas também podem aumentar os de c-HDL.^{1,7} As alterações reportadas têm sido muito variáveis e os resultados dos estudos são inconsistentes,^{1,2} mas este efeito parece depender da dose e ser particularmente relevante no uso pós-transplantação.⁸

Os **inibidores da calcineurina** – ciclosporina e tacrolímus – elevam os valores de CT e de c-LDL e, de modo menos consistente, aumentam também os TG^{1,2,8} e diminuem o c-HDL.^{1,2} Estes efeitos são mais acentuados com a ciclosporina e menos significativos com o tacrolímus,^{1,2,8} o que pode ter relevância para a seleção do tratamento.^{1,7} São alterações dependentes da dose⁸ e parecem diminuir progressivamente ao longo do tratamento.¹

Os **inibidores da cinase mTOR** – sirolímus e everolímus – são os imunossupressores com maior potencial dislipidémico.⁸ Causam elevações nos níveis de CT, de c-LDL e, especialmente, nos de TG. Estes efeitos dependem da dose^{1,8} e melhoram com a sua diminuição.⁸

Outros imunossupressores, como micofenolato^{1,3,4,8} e a azatioprina,^{1,8} não originam alterações relevantes no perfil lipídico.^{1,3,4,8}

Fármacos do sistema nervoso central

Os **antipsicóticos atípicos** aumentam os TG^{1,2,7} e, em menor grau, o CT,² podendo diminuir o c-HDL.^{1,7} Além disso, produzem aumento do apetite, o que pode modificar o perfil lipídico em consequência de maus hábitos alimentares.¹ Ao contrário da clozapina, a risperidona, a ziprasidona e o aripiprazol apresentam um risco relativamente baixo. Os **antipsicóticos fenotiazínicos** e o **haloperidol** elevam os níveis de CT² e, especialmente, de TG.^{2,3} Alguns **anticonvulsivantes** estão implicados em alterações do perfil lipídico, apesar de os estudos apresentarem resultados inconsistentes.¹⁻⁴ A carbamazepina eleva os níveis de CT²⁻⁴ e de c-LDL,² podendo também aumentar os de c-HDL.^{2,4} O fenobarbital mostrou aumentar os níveis de CT,²⁻⁴ em crianças, podendo também aumentar o c-LDL e o c-HDL.² O efeito da fenitoína está pouco estudado, mas os relatos indicam que aumenta os níveis de CT, com efeitos variáveis sobre o c-HDL.^{3,4} O ácido valproico parece ter um efeito mínimo,² ou ligeiramente favorável, no perfil lipídico.²⁻⁴

Os níveis de TG não parecem ser afetados de forma significativa por qualquer dos anticonvulsivantes.^{3,4} A informação é insuficiente para estabelecer o possível impacto destes fármacos sobre o perfil lipídico.¹

Alterações ao perfil lipídico induzidas por medicamentos

DATA 2022-11-04 | AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM

Antivíricos

Observou-se em indivíduos com infeção por VIH um aumento do risco de dislipidemia, devido em parte ao tratamento antirretroviral.^{1,2,9}

Entre os **inibidores nucleósidos da transcriptase inversa** a zidovudina^{1,9} e a estavudina⁹ tem efeitos mais adversos no perfil lipídico,^{1,9} com tendência a aumentar os TG, o CT e o c-LDL, enquanto a lamivudina parece ter um efeito neutro.¹ O abacavir e o tenofovir parecem ser as melhores opções dentro deste grupo.^{9,10}

Os **inibidores não nucleósidos da transcriptase inversa** (NNRTI) possuem, de um modo geral, efeitos favoráveis no perfil lipídico, pois estão associados a aumentos do c-HDL. É o caso da nevirapina, da etravirina^{1,9} e da rilpivirina;¹ o efavirenz possui maior risco de causar efeitos dislipidémicos.^{1,9,10}

A dislipidemia é um efeito de classe dos **inibidores da protease** (IP),^{2,3,9} que estão associados a aumento dos níveis de TG, CT^{1,2,7} e c-LDL.⁷ O ritonavir³ e as associações lopinavir/ritonavir^{1,2,9,10} e fosamprenavir/ritonavir parecem ser os que têm efeitos mais acentuados.^{1,9,10}

Os **inibidores da integrase**, como o bictegravir, o dolutegravir, o elvitegravir e o raltegravir apresentam um melhor perfil lipídico que outros grupos de antirretrovíricos,^{1,7,10} apesar de se associarem a aumento de peso. Foi observado em alguns estudos que a dislipidemia foi mais frequente com elvitegravir/cobicistat e raltegravir comparativamente ao dolutegravir.¹

Apesar de o vírus da hepatite C pode, ele próprio, impactar o metabolismo lipídico, o tratamento com **antivíricos de ação direta** tem sido associado a aumentos no c-LDL, CT e c-HDL,^{1,2} não parecendo existir efeitos significativos nos TG.² Contudo, tendo em conta a curta duração do tratamento, não são consequências adversas.¹

O **interferão alfa** mostrou estar associado a aumento dos TG.²

Retinoides

Os retinoides sistémicos, como a isotretinoína²⁻⁴ e a acitretina^{3,4} podem causar hipertrigliceridémia,^{2-4,7} o que aumenta o risco de desenvolvimento de pancreatite. Indivíduos com hipertrigliceridémia pré-existente devem evitar o tratamento com retinoides, ou efetuá-lo com extrema precaução² e deve existir uma monitorização periódica dos níveis de TG.²⁻⁴ A isotretinoína aumenta igualmente os níveis de CT e de c-LDL.^{2,4}

Conclusão

São vários os fármacos que, em diferentes magnitudes, podem influenciar o perfil lipídico.³ Contudo, as implicações da sua utilização na morbidade e mortalidade cardiovasculares a longo prazo são desconhecidas,^{1,2} devido à evidência limitada acerca do impacto global destas alterações no risco cardiovascular,^{1,2,5} que é influenciado por múltiplas vias.^{3,4} Assim, é importante uma cuidadosa análise da relação benefício-risco individual.^{1,2,4}

Em indivíduos que vão iniciar tratamento com fármacos hipolipemiantes deve haver uma revisão da terapêutica concomitante,² que permita identificar fármacos que possam estar associados a efeitos adversos sobre o perfil lipídico,^{1,2,7} uma vez que a intervenção na causa subjacente pode melhorar a dislipidemia e reduzir a necessidade, ou intensidade, do tratamento farmacológico.²

A determinação do perfil lipídico durante a terapêutica com estes fármacos permite identificar alterações negativas e decidir a melhor abordagem.^{1,2} Pode ser considerada a utilização de um fármaco alternativo¹⁻⁴ ou, caso não seja possível, a monitorização dos níveis séricos. Se for expectável a sua utilização prolongada, podem ser aplicadas neste contexto as normas gerais de tratamento da dislipidemia. Em casos de hiperlipidémia extrema, o uso da medicação deve ser reavaliado.²⁻⁴

Referências bibliográficas

1. Efecto de algunos fármacos sobre el perfil lipídico. Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña. 2021 [acedido a 04-11-2022]; 19(1): 1-4. Disponível em: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5810/BFV_2021_19_01_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y
2. Herink M, Ito MK. Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins. [Updated 2018 May 10]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000- [acedido a 04-11-2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326739/>
3. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Porsius AJ, de Boer A. Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. Drug Saf. 2001; 24(6): 443-56. doi: 10.2165/00002018-200124060-00003.
4. Unintended Serum Lipid Level Changes Induced by Some Commonly Used Drugs - Medscape - Nov 19, 2001 [acedido a 04-11-2022]. Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/418195_3
5. Tziomalos K, Athyros VG, Asterios Karagiannis A, Mikhailidis DP. Dyslipidemia Induced by Drugs Used for the Prevention and Treatment of Vascular Diseases. The Open Cardiovascular

- Medicine Journal. 2011 [acedido a 04-11-2022]; 5: 85-9. Disponível em: <https://opencardiovascularmedicinejournal.com/contents/volumes/V5/TOCMJ-5-85/TOCMJ-5-85.pdf>
6. Bloch MJ, Basile J. Antihypertensive drugs and lipids. UpToDate®, topic last updated: Sep 01, 2021.
7. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. Global Health & Medicine. 2021; 3(1): 15-23. DOI: 10.35772/ghm.2020.01078
8. Cofan F, Alonso-Melgar A, Canal C, Crespo M, Errasti P, Fijo J, et al. Inmunosupresores y alteraciones de los lípidos. Nefrología Sup Ext 2013; 4(4): 35-40. DOI: doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Nov.12341
9. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy. AIDS Rev. 2011 [acedido a 04-11-2022]; 13(1): 49-56. Disponível em: https://www.aidsreviews.com/get.php?x=2011_13_1_049-056b.pdf&dp=0
10. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, Re MC, Viale P. Clinical management of dyslipidaemia associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2016 Jun; 71(6): 1451-65. doi: 10.1093/jac/dkv494.