

AVALIAÇÃO DAS POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DE INIBIDORES DA HMG-COA-REDUTASE UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA

Arthur Fortes Gomes¹
Ian Jhemes Oliveira Sousa²
Simone de Araújo³
Angélica Cristina Lima Moura⁴
Rodrigo Lopes Gomes Gonçalves⁵
Vivianne Rodrigues Amorim⁶

RESUMO

As dislipidemias são caracterizadas por transtornos no perfil lipídico dos pacientes, causando transtornos graves de saúde, como a aterosclerose e distúrbios cardiovasculares. O aumento dos níveis séricos do colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) configura um dos principais problemas de desordem lipídica, em que os inibidores da HMG-coA redutase, conhecidos como estatinas, conseguem modular significativamente o perfil lipídico do paciente a favor de um equilíbrio benéfico, porém essa classe farmacológica tem grande potencial de interação com outras drogas, especificamente em interações das vias de metabolismo hepático, causando aumentos sérios de seus níveis plasmáticos e transtornos de toxicidade ao tecido muscular, como a rabdomiólise e suas complicações. O objetivo neste artigo foi trazer, à luz da literatura, as principais interações medicamentosas das estatinas disponíveis para terapêutica no País, fazendo-se, para isso, uma abordagem analítico-discursiva de dados encontrados em bases de dados sobre medicamentos. As estatinas sofrem interação medicamentosa com as principais classes de medicamentos disponíveis no mercado, especialmente as drogas que sofrem metabolismo microsomal hepático pela via CYP3A4, e essa competição pela via metabólica pode aumentar os níveis séricos das estatinas, predispondo o paciente a ter patologias do músculo esquelético. Entre as principais estatinas disponíveis para a terapêutica, a grande maioria tem metabolismo hepático comum pela CYP3A4, o que aumenta as possibilidades de interação com a maioria de fármacos disponíveis, porém existem também opções de estatinas que têm metabolismo alternativo, seja por outras isoformas de CYP, seja por metabolismo citosólico comum, e representam opções com menos potencial para causar interações farmacológicas.

Palavras-chave: Estatinas. Interação medicamentosa. Rabdomiólise. Dislipidemia.

1 INTRODUÇÃO

As dislipidemias, também chamadas de hiperlipidemias, referem-se ao aumento das taxas de componentes lipídicos no sangue, principalmente do colesterol e dos triglicerídeos (OLIVEIRA et al., 2008). Alguns estudos têm avaliado a epidemiologia da dislipidemia, e a partir dessa observação atrela-se o risco de dislipidemia ao excesso de peso, e ressalta-se, também, que a tendência de aumento de proporções do sobrepeso e obesidade na população dos países desenvolvidos traz perspectivas negativas para a saúde pública (ALCANTARA et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2008).

Os principais lipídios no plasma humano são o colesterol, os triglicerídeos e os ácidos graxos não esterificados; seu transporte é feito através das lipoproteínas, que são divididas em lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL),

¹ Pós-graduado em Farmacologia Clínica e Prescrição pelo Instituto Brasil de Pós-graduação; arthurafg@hotmail.com

² Graduado em Farmácia pela Universidade Federal do Piauí; mestrando em Farmacologia pelo Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Piauí; ianjhemes@gmail.com

³ Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Piauí; simonedearaujo-fnt@hotmail.com

⁴ Graduada em Nutrição pela Faculdade de Educação São Francisco; acom@faesf.com.br

⁵ Mestrando pelo Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Piauí; acomrodrigo_sanra@hotmail.com

⁶ Mestre em Farmacologia, Universidade Federal do Piauí; doutoranda em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia; viviannejulliet@hotmail.com

baixa (LDL), intermediária (IDL) e alta (HDL), especialmente LDL e HDL, são responsáveis pelo transporte de colesterol e são conhecidas por seus pseudônimos: colesterol bom (HDL) e colesterol ruim (LDL) (COFAN et al., 2006; VARGAS, 2013).

Entre as dislipidemias, o transtorno que requer uma atenção maior é a hipercolesterolemia, especialmente uma elevação da LDL e queda dos níveis de HDL, pois essa ocorrência de mudança de perfil lipêmico aumenta drasticamente as chances do desenvolvimento de doenças vasculares, especialmente a aterosclerose (XAVIER et al., 2013).

Além da prevenção do descontrole do perfil lipêmico em pacientes cuja a dislipidemia esteja instalada, existe um arsenal terapêutico disponível para o tratamento, especificamente para o combate dos transtornos de colesterol e existem os inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima-A (HMG-CoA) redutase, também conhecidos como estatinas, que são o grupo de fármacos mais potentes e eficazes para reduzir o LDL e o colesterol total (CAMPO; CARVALHO, 2007).

Apesar de sua eficácia indiscutível, um dos aspectos descritos sobre as estatinas é o seu potencial de causar interações farmacológicas com drogas que compartilham o mesmo sítio de metabolização microsomal hepático, em que o aumento da concentração plasmática dessas estatinas pode causar transtornos patológicos como a rabdomiólise, uma síndrome caracterizada por necrose muscular, elevação de creatinofosfoquinase (CPK) acima de 10 vezes o limite superior da normalidade, acompanhada de dores musculares e mioglobulinúria e podendo causar a morte por insuficiência renal (FONSECA, 2005; ZIAEIAN; FONAROW, 2017).

O objetivo neste estudo é analisar as possíveis interações dos inibidores da HMG-coA redutase para caracterizar o risco de interação medicamentosa com outros fármacos, estabelecendo uma comparação de risco de interação medicamentosa de cada uma das estatinas preconizadas para tratamento da dislipidemia no Brasil.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma abordagem retrospectiva documental teórica, analítico-discussiva que utiliza a base de dados Micromedex Solutions® para a obtenção das informações cruzadas dos bancos de dados com outros fármacos, e para uma melhor fundamentação artigos de periódicos indexados nos grandes buscadores PubMed, Scielo e Science Direct foram utilizados a fim de proporcionar um correto embasamento para este estudo. Para a determinação de interação medicamentosa, foram utilizados apenas os dados que dispunham de no mínimo “boa documentação” e as interações “expressamente contra indicadas” e “maiores”; as interações menores foram omitidas. As estatinas utilizadas na pesquisa foram as que se encontram citadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da saúde, segundo a Portaria SAS/MS n. 200, de 25 de fevereiro de 2013.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os medicamentos inclusos no Protocolo Clínico de Diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde são: Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina e Simvastatina, os quais foram utilizados nesta pesquisa. O Quadro 1 apresenta as vias de metabolismo desses medicamentos, o que serve como primeiro ponto de observação, servindo como guia primário para observar uma interação medicamentosa, visto que quando se fala em interações medicamentosas das estatinas é quase majoritária a participação de competição pelas vias de metabolismo (MAGALHÃES, 2005; SIQUEIRA; FRANCALACCI; PEREIRA, 2008).

Quadro 1 – Vias de metabolismo das estatinas

FÁRMACO	METABOLISMO
Atorvastatina	Substrato da via CYP3A4
Fluvastatina	75% via P450 CYP2C9, 5% via CYP2C8 and 20% via CYP3A4
Lovastatina	Substrato pra CYP3A4 e via de hidrólise formando derivados beta-hidroxiácido e 6'-hidroxidos
Pravastatina	Metabolismo citosólico, isomerization, hidroxilação, oxidação e conjugação
Simvastatina	Substrato da via CYP3A4

Fonte: os autores.

A maioria das estatinas elencadas no Quadro 1 são substrato para as vias do metabolismo microsossomal do citocromo P-450 (CYP); especificamente a Atorvastatina e a Simvastatina são metabolizados exclusivamente pela isoforma CYP3A4, o que possibilita um maior perigo de interação visto que as vias de metabolismo microsossomal pelas isoformas CYP podem ser induzidas e especialmente inibidas por competição (SIQUEIRA; FRANCALACCI; PEREIRA, 2008).

Quadro 2 – Interações medicamentosas das estatinas

MEDICAMENTO	INTERANTE	INTERAÇÃO
Atorvastatina	Inibidores de proteases virais: Darunavir; Tipranavir; Nelfinavir Fibratos: Genfibrosila; Fenofibrato Macrolídeos: Claritromicina, Eritromicina Imunossupressores: Ciclosporina Antifúngicos azólicos: Itraconazol, Fluconazol, Cetoconazol Colchicina Diltiazem Verapamil Niacina (VIT. B3)	Aumento sérico da estatina: risco de miopatia e Rabdomiólise
	Digoxina	Aumenta o intervalo QT
	Domperidona	Aumenta os níveis séricos da Digoxina
Fluvastatina	Fenitoína Fibratos: genfibrosila; ciprofibrato Inibidores de proteases virais: Atazanavir; Darunavir	Aumento sérico da estatina: risco de miopatia e Rabdomiólise
Lovastatina	Macrolídeos: Eritromicina Antifúngicos azólicos: Itraconazol Inibidores de proteases virais: Ritonavir; Darunavir; Tipranavir; Nelfinavir Fibratos: ciprofibrato Colchicina	Aumento sérico da estatina: risco de miopatia e Rabdomiólise
Pravastatin	Inibidores de proteases virais: Darunavir; Tipranavir; Nelfinavir Imunossupressores: Ciclosporina Fibratos: Genfibrosila; Ciprofibrato	Aumento sérico da estatina: risco de miopatia e Rabdomiólise
Simvastatina	Inibidores de proteases virais: Darunavir; Tipranavir; Nelfinavir Macrolídeos: Claritromicina, Eritromicina Imunossupressores: Ciclosporina Antifúngicos azólicos: Itraconazol, Fluconazol, Cetoconazol Diltiazem Verapamil Niacina (VIT. B3) FIBRATOS: Genfibrosila; Ciprofibrato Colchicina Risperidona Anlodipino	Aumento sérico da estatina: risco de miopatia e Rabdomiólise

Fonte: os autores.

Ainda nesse contexto, entre os citados no Quadro 1, existem os fármacos de metabolismo misto (Fluvastatina) e o que não tem metabolismo microsossomal hepático (Pravastatina), ou seja, não se metaboliza via CYP e, sim, por reações citosólicas, tendo menores chances de ter interações com outros fármacos.

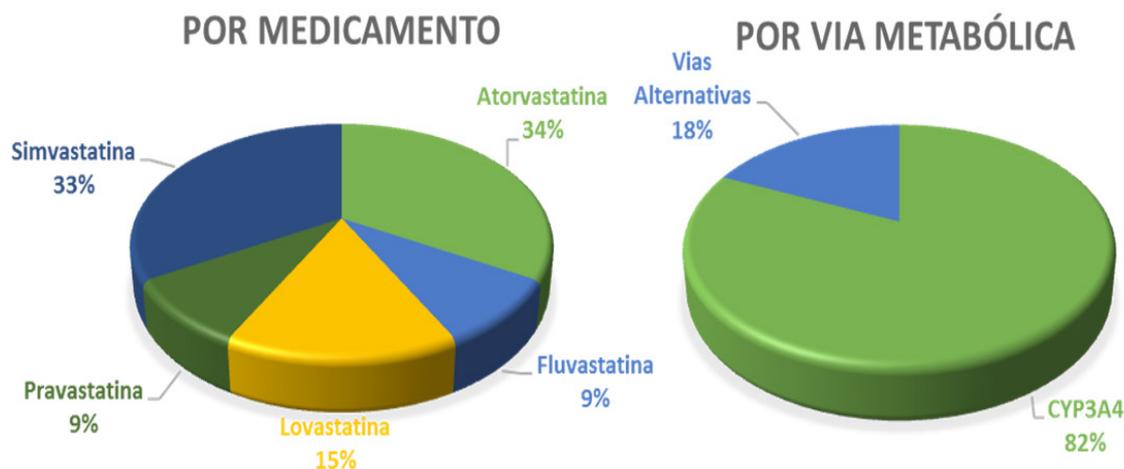
O Quadro 2 esclarece os resultados encontrados na pesquisa com o DrugdeX (Micromedex Solutions®.) em que o resultado mostra que a maioria absoluta das interações incluídas nesta pesquisa são de origem cinética, especialmente com as vias microsossomais da oxidase mista, em que as drogas sofrem a ação das enzimas do complexo citocromo P-450; essa via de metabolismo, por sua vez, é induzível e saturável (inibida) pela presença de outros fármacos que sejam metabolizados pelas mesmas isoformas de enzimas (NEUVONEN; BACKMAN; NIEMI, 2008).

Diante dessa possível competição pelas vias de metabolismo, o uso concomitante das estatinas com outros fármacos pode desencadear o aumento dos níveis das estatinas plasmáticas devido à diminuição da cinética do metabolismo e pode ocasionar miopatias e rabdomiólise. Dessa forma, deve-se ter cautela na utilização das estatinas, especialmente em indivíduos que possuem patologias hepáticas, ou quando houver a utilização simultânea de estatinas e outros fármacos que possam competir pela via metabólica, especialmente os fibratos (MAGALHÃES, 2005; NEUVONEN;

BACKMAN; NIEMI, 2008). A atenção diferenciada aos fibratos deve-se ao fato de que eles são capazes de interagir com todas as estatinas pesquisadas, até mesmo com a estatina que não é metabolizada via CYP (Pravastatina), o que requer muita cautela com os fibratos, pois em boa parte dos pacientes estes podem vir a ser utilizados como uma terapia conjunta com as estatinas (ABADI; BUDEL, 2014).

As interações são dependentes de vias metabólicas, o que torna alguns fármacos mais propensos que outros para provocar interações; os fármacos que são substratos para a via CYP, especialmente as isoformas CYP3A4, são mais propensos à interação, visto que essas isoformas são as metabolizadoras mais comuns da maioria dos fármacos disponíveis no mercado (FONSECA, 2005). Pode-se constatar a consistência desses dados na prática, observando o Gráfico 1, compilado a partir dos resultados expressos no Quadro 2, em que se pode ver uma dependência da CYP na maioria das interações, especialmente as que são metabolizadas extensamente pela CYP3A.

Gráfico 1 – Relação entre as Interações das estatinas



Fonte: os autores.

Dessa forma, os fármacos que possuem vias alternativas de metabolismo, seja por outras isoformas de CYP seja por metabolismo não dependente das vias microsossomais da oxidase mista, tendem a ter a menor interação possível, representando uma boa opção no caso de necessidade da utilização de polifarmacoterapia; destacam-se a Fluvastatina e a Pravastatina, sendo que aquela tem metabolismo envolvendo outras isoformas CYP e esta tem metabolismo não dependente de CYP.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As dislipidemias são patologias que podem trazer sérios transtornos para os seus portadores, e os inibidores da HMG-coA redutase podem ser muito benéficos para a saúde destes, todavia a utilização dessa classe de medicamentos requer uma minuciosa observação por parte dos prescritores e a equipe de acompanhamento, visto que o potencial de interação medicamentosa desses medicamentos é muito grande, devendo-se sempre planejar adequadamente a polifarmacoterapia (quando essa for necessária), observando as interações e adequando as associações medicamentosas afim de se obter um êxito no tratamento sem trazer riscos do desenvolvimento de patologias secundárias para o paciente.

Assessment of possible interactions inhibitors drug of hmg-coa reductase used in the reatment of dyslipidemia

Abstract

Dyslipidemias are characterized by disorders in the lipid profile of patients, causing serious health disorders like atheromatosis and cardiovascular disorders. Increased serum levels of total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) are one of the main problems of lipid disorder, where HMG-coA reductase inhibitors, known as statins, can significantly modulate the patient's lipid profile in favor of an equilibrium. However, this pharmacological class has a great potential for interaction with other drugs, specifically in interactions of hepatic metabolic pathways, causing serious increases in plasma levels and disorders of toxicity to muscle tissue such as rhabdomyolysis and its

complications. The aim of this article is to bring to light the literature the main drug interactions of statins available for therapeutics in the country, for this is done a discursive analytical approach of data found in research in drug databases. Statins undergo drug interaction with the major classes of drugs available on the market, especially drugs that undergo liver microsomal metabolism via the CYP3A4 pathway, and this metabolic competition may increase serum levels of statins, predisposing the patient to have skeletal muscle pathologies. Among the major statins available for therapy the vast majority have common hepatic metabolism by CYP3A4, which increases the possibilities of interaction with most available drugs, however, there are also options of statins that have alternative metabolism, either by other CYP isoforms, either by common cytosolic metabolism and represent options with less potential to cause pharmacological interactions.

Keywords: Statins. Drug interaction. Rhabdomyolysis. Dyslipidemia.

REFERÊNCIAS

- ABADI, L. B.; BUDEL, J. M. Aspectos Clínicos Laboratoriais Das Dislipidemias Clinical Laboratory Aspects of Dyslipidemia. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 5, p. 182-195, 2014.
- ALCANTARA, O. D. de et al. Factors associated with dyslipidemia in children and adolescents enrolled in public schools of Salvador, Bahia. **Brasileña de Epidemiologia**, v. 15, n. 2, p. 335-345, 2012.
- CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.
- COFAN, F. et al. Analysis of dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis in Catalonia. **Atherosclerosis**, v. 184, i. 1, p. 94-102, 2006.
- FONSECA, F. A. H. Farmacocinética das estatinas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, p. 9-14, 2005.
- MAGALHÃES, M. E. C. Mecanismos de rabdomiólise com as estatinas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, p. 42-44, 2005.
- NEUVONEN, P. J.; BACKMAN, J. T.; NIEMI, M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 47, i. 7, p. 463-474, 2008.
- OLIVEIRA, T. R. de et al. Fatores associados à dislipidemia na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 12, p. 594-601, 2008.
- SIQUEIRA, M. E. M.; FRANCALACCI, L. C.; PEREIRA, C. G. Insuficiência Renal Aguda e Rabdomiólise Induzida pelo Uso de Estatina. Relato de Caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 6, n. 47, p. 273-275, 2008.
- VARGAS, T. C. Tratamento Farmacológico Com Estatinas. **Disciplinarum Scientia**, v. 14, n. 2, p. 175-187, 2013.
- XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-22, 2013.
- ZIAEIAN, B.; FONAROW, G. C. Statins and the Prevention of Heart Disease. **JAMA Cardiology**, v. 165, i. 7, p. 908-909, 25 Jan. 2017.

