



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Departamento de Química e Farmácia

**INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÓMICA NA
TERAPÊUTICA ANTIDISLIPIDÉMICA**

CATARINA SILVESTRE RODRIGUES

N.º 29872

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2010



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Departamento de Química e Farmácia

**INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÓMICA NA
TERAPÊUTICA ANTIDISLIPIDÉMICA**

CATARINA SILVESTRE RODRIGUES

N.º 29872

MONOGRAFIA ORIENTADA PELA PROF.^a DOUTORA VERA RIBEIRO

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2010

ABREVIATURAS

- ABC** – Transportador de Efluxo com Domínio de Ligação ao Trifosfato de Adenosina (“*ATP-Biding Cassette*”)
- Apo** – Apoproteína
- ATP** – Trifosfato de Adenosina (“*Adenosine Triphosphate*”)
- AUC** – Área Sob a Curva (“*Area Under The Curve*”)
- AVC** – Acidente Vascular Cerebral
- cAMP** – Monofosfato de Adenosina Cíclico (“*cyclic Adenosine Monophosphate*”)
- CETP** – Proteína de Transferência de Colesterol Esterificado (“*Cholesteryl Ester Transfer Protein*”)
- C_{máx}** – Concentração Máxima
- CoA** – Coenzima A
- DGAT** – Diacilglicerol Acetiltransferase
- FFA** – Ácidos Gordos Livres (“*Free Fatty Acid*”)
- FXR** – *Farnesoid X Receptor*
- GPCR** – Receptor Acoplado à Proteína G (“*G Protein-Coupled Receptor*”)
- HDL** – Lipoproteínas de Alta Densidade (“*High Density Lipoproteins*”)
- HL** – Lipase Hepática (“*Hepatic Lipase*”)
- HMG-CoA** – 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-Coenzima A
- IDL** – Lipoproteínas de Densidade Intermédia (“*Intermediate Density Lipoproteins*”)
- LCAT** – Lecitina:Colesterol Aciltransferase
- LDL-C** – Colesterol Total e de Colesterol LDL (“*Low Density Lipoprotein Cholesterol*”)
- LDL** – Lipoproteínas de Baixa Densidade (“*Low Density Lipoproteins*”)
- LPL** – Lipase Lipoproteica (“*Lipoprotein Lipase*”)
- Lp(a)** – Lipoproteína(a)
- LRP** – Proteína Relacionada com o Receptor das LDL (“*LDL Receptor-Related Protein*”)
- LXR** – *Liver X Receptor*
- mRNA** – RNA mensageiro
- MTP** – Proteína Microsomal de Transferência dos Triglicéridos (“*Microsomal Triglyceride Transfer Protein*”)
- NAD** – Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina (“*Nicotinamide Adenine Dinucleotide*”)
- NADP** – Fosfato do Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina (“*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*”)
- NPC1L1** – “*Niemann-Pick C1 Like 1*”
- OATP** – Transportador de Ânions Orgânicos 2 (“*Organic Anion Transporter Protein 2*”)
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- PPAR** – Receptor Activado por Agentes Proliferadores de Peroxisomas (“*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*”)
- RAM** – Reações adversas ao medicamento
- RER** – Retículo Endoplasmático Rugoso
- SCAP** – Proteína de Ativação de SREBP por Clivagem (“*SREBP Cleavage Activating Protein*”)
- SNP** – Polimorfismos de um Único Nucleótido (“*Single Nucleotide Polymorphism*”)
- SR** – Receptor de Depuração (“*Scavenger Receptor*”)

SREBPs – Proteínas de Ligação ao Elemento de Regulação dos Esteróis (*“Sterol Regulatory Element Binding Proteins”*)

UGTs – UDP-Glucoroniltransferases

VLDL – Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa (*“Very Low Density Lipoproteins”*)

ÍNDICE

1. RESUMO/ABSTRACT	7
2. INTRODUÇÃO	9
3. METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS	14
3.1. QUILOMICRONS	14
3.2. REMANESCENTES DOS QUILOMICRONS	16
3.3. LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDADE MUITO BAIXA	17
3.4. LIPOPROTEÍNAS DE BAIXA DENSIDADE	18
3.5. LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDADE	19
3.6. LIPOPROTEÍNAS(A)	20
4. TERAPÊUTICA ANTIDISLIPIDÊMICA	21
4.1. INIBIDORES COMPETITIVOS DA HMG-COA REDUTASE – ESTATINAS	21
4.1.1. MECANISMO DE ACÇÃO	22
4.1.2. FARMACOCINÉTICA	23
4.1.3. EFEITOS ADVERSOS E INTERACÇÕES	24
4.2. DERIVADOS DO ÁCIDO FÍBRICO – FIBRATOS	25
4.2.1. MECANISMO DE ACÇÃO	26
4.2.2. FARMACOCINÉTICA	26
4.2.3. EFEITOS ADVERSOS E INTERACÇÕES	27
4.3. INIBIDORES SELECTIVOS DA ABSORÇÃO DO COLESTEROL – EZETIMIBA	28
4.3.1. MECANISMO DE ACÇÃO	28
4.3.2. FARMACOCINÉTICA	28
4.3.3. EFEITOS ADVERSOS E INTERACÇÕES	29
4.4. RESINAS LIGADORAS DOS ÁCIDOS BILIARES	29
4.4.1. MECANISMO DE ACÇÃO	29
4.4.2. REACÇÕES ADVERSAS E INTERACÇÕES	30
4.5. ÁCIDO NICOTÍNICO – NIACINA	30

4.5.1. MECANISMO DE ACÇÃO	31
4.5.2. FARMACOCINÉTICA	31
4.5.3. REACÇÕES ADVERSAS E INTERACÇÕES	32
5. FARMACOGENÓMICA NA TERAPÊUTICA ANTIDISLIPIDÊMICA	33
5.1. GENES QUE CODIFICAM TRANSPORTADORES DE INFLUXO DOS FÁRMACOS	33
5.2. GENES QUE CODIFICAM ALVOS TERAPÊUTICOS DOS FÁRMACOS	39
5.3. GENES QUE CODIFICAM ENZIMAS DO METABOLISMO DOS FÁRMACOS	41
5.4. GENES QUE CODIFICAM TRANSPORTADORES DE EFLUXO DOS FÁRMACOS	45
5.5. GENES QUE CODIFICAM PROTEÍNAS RELACIONADAS COM O TRANSPORTE PLASMÁTICO DE LÍPIDOS	49
5.6. GENES QUE CODIFICAM FACTORES DE REGULAÇÃO DA TRANSCRIÇÃO	51
6. CONCLUSÃO	54
7. BIBLIOGRAFIA	55

1. RESUMO/ABSTRACT

RESUMO

As doenças cardiovasculares apresentam-se como uma das principais causas de óbito na maioria das sociedades modernas actuais. Factores como a idade, antecedentes familiares, sedentarismo, dietas ricas em gorduras e sal, hipertensão arterial, tabagismo, excesso de bebidas alcoólicas e as dislipidémias aumentam o risco de desenvolver este tipo de doenças.

As dislipidémias são distúrbios metabólicos associados a alterações dos níveis de lipoproteínas no sangue e pertencem ao grupo de factores que, através da adopção de estilos de vida saudáveis ou, se necessário, de terapêutica farmacológica, são possíveis de manter dentro dos valores considerados ideais. No entanto, quando se recorre à terapêutica farmacológica, os resultados têm demonstrado que a resposta à terapêutica está sujeita a uma grande variabilidade interindividual. Esta pode estar relacionada com factores como a idade, o sexo, doenças concomitantes e determinantes genéticos.

A farmacogenómica tem demonstrado ser fundamental no estudo da terapêutica antidislipidémica, uma vez que permite uma melhor compreensão de como os diferentes polimorfismos, existentes nos genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo, alvos terapêuticos e transportadores dos fármacos antidislipidémicos, entre outros, podem influenciar e dar origem à grande variabilidade interindividual na resposta a esta terapêutica.

Deste modo, o conhecimento destes polimorfismos que influenciam as variações interindividuais da terapêutica, permitirá que no futuro se possa individualizar, de acordo com o paciente, os tratamentos administrados e aumentar assim a sua eficácia e segurança.

PALAVRAS-CHAVE: dislipidémias, doenças cardiovasculares, farmacogenómica, lipoproteínas, polimorfismos, terapêutica antidislipidémica.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are a leading cause of death in most modern societies. Factors such as age, family history, sedentary lifestyle, diets high in fat and salt, hypertension, smoking, excessive alcohol and dyslipidemia increase the risk of developing such diseases.

The dyslipidemias are metabolic disorders associated with changes in levels of lipoproteins in the blood and belong to the group of factors which, through the adoption of healthy lifestyles, or if necessary, of pharmacological therapy, are likely to remain within the range considered optimal. However, when resorting to drug therapy, results have demonstrated that the response to therapy is subject to great interindividual variability. This may be related to factors such as age, sex, concomitant diseases and genetic background.

Pharmacogenomics has proved crucial in the study of the lipid-lowering therapy, since it allows a better understanding of how the different polymorphisms, existing in the genes that encode enzymes involved in metabolism, therapeutic targets and transporters of lipid-lowering drugs, among others, can influence and lead to large interindividual variability in response to this therapy.

Thus, the knowledge of these polymorphisms that influence interindividual variations of treatment, in the future, will allow, according to the patient, the individualization of the treatment administered, thereby increasing their effectiveness and safety.

KEYWORDS: cardiovascular diseases, dyslipidemias, lipid-lowering drugs, lipoproteins, pharmacogenomics, polymorphisms.

2. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são causadas por alterações patológicas no coração e vasos sanguíneos, e abrangem um vasto leque de doenças como a doença cardíaca coronária, as doenças cerebrovasculares, a hipertensão arterial, a doença arterial periférica, a insuficiência cardíaca, a doença isquêmica cardíaca e a embolia pulmonar, entre outras ^[1].

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte a nível mundial, e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2005, cerca de 17,5 milhões de pessoas morreram por doença cardiovascular, representando 30% de todas as causas de morte. Destas mortes, 7,6 milhões foram provocadas por enfarte agudo do miocárdio e 5,7 milhões provocadas por acidente vascular cerebral (AVC) ^[1-3].

Em Portugal, as doenças cardiovasculares, nomeadamente as doenças cerebrovasculares e a doença isquêmica cardíaca, também se encontram entre as principais causas de morbidade, invalidez e mortalidade, sendo a terceira e a quarta principais causas de anos potenciais de vida perdidos ^[4,5].

Em Portugal, estas doenças foram responsáveis por cerca de 45% das mortes ocorridas em 1990, tendo-se observado, no entanto, uma tendência decrescente desta percentagem ao longo dos anos (Figura 1 e 2) ^[6].

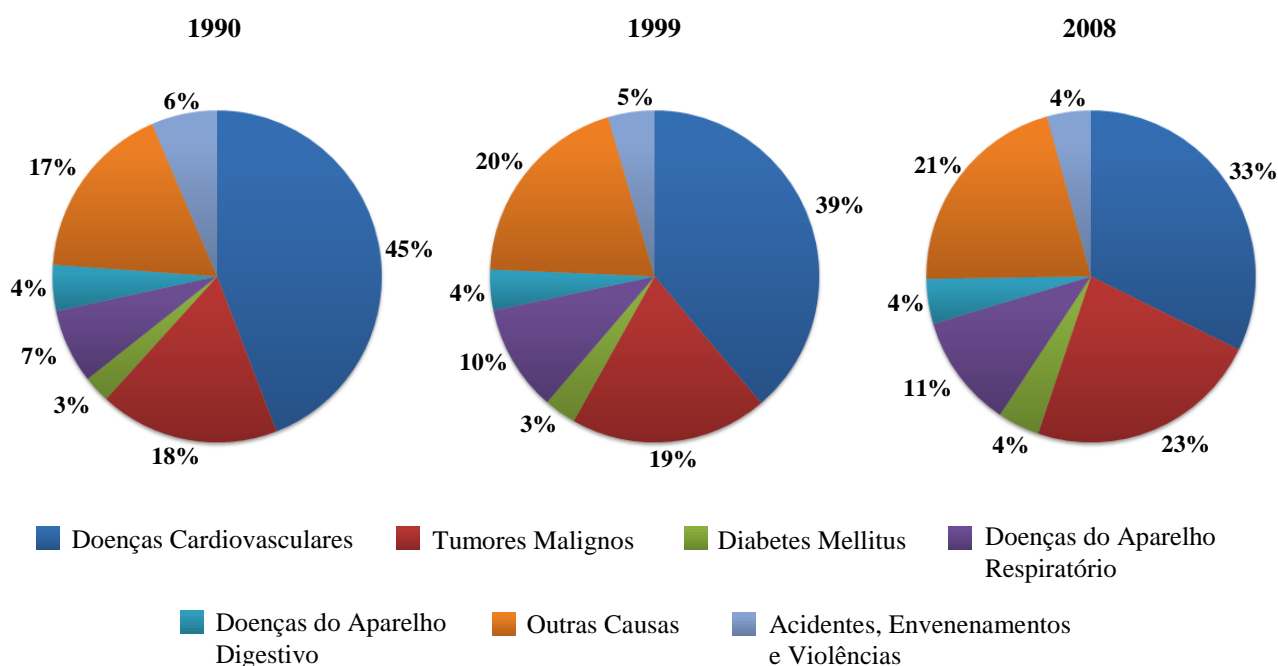


FIGURA 1 – PROPORÇÃO DAS DIFERENTES CAUSAS DE MORTE EM PORTUGAL NOS ANOS 1990, 1999 E 2008 ^[6].

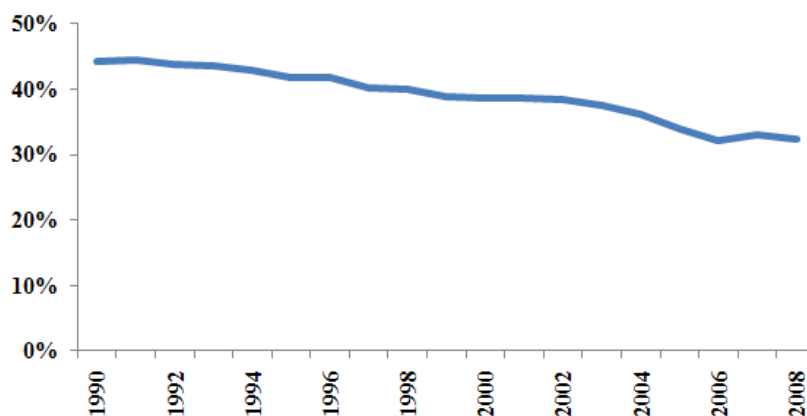


FIGURA 2 – PERCENTAGEM DE ÓBITOS POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM PORTUGAL ENTRE 1990 E 2008 [6].

As taxas de mortalidade por doenças cerebrovasculares têm, também, vindo a diminuir em Portugal. No entanto, em 2002, apresentava uma das maiores taxas da União Europeia (UE 27) (Figura 3). Verificou-se também um decréscimo das taxas de mortalidade por doença isquémica cardíaca, mas menos pronunciado do que o verificado nas doenças cerebrovasculares. Contudo, em 2002, ao contrário das doenças cerebrovasculares, Portugal apresentava uma das menores taxas de mortalidade, por doença isquémica cardíaca, da União Europeia (UE 27) (Figura 4) [5,7,8].

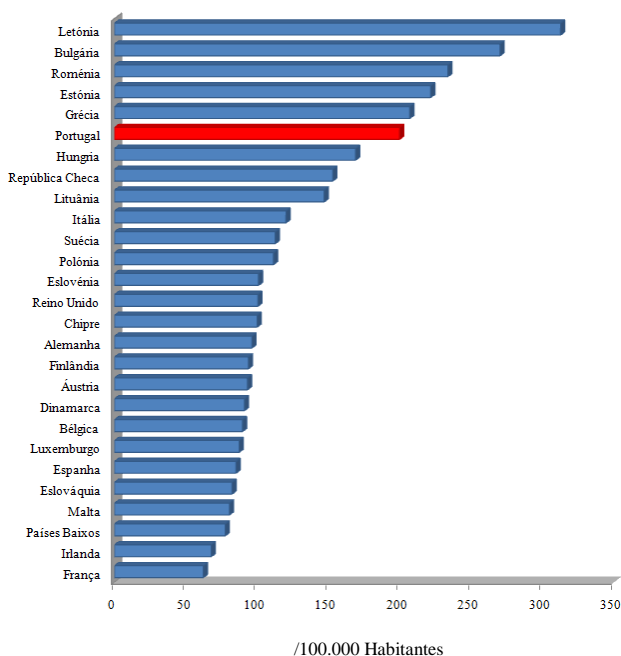


FIGURA 3 – TAXAS DE MORTALIDADE POR DOENÇAS CEREbroVASCULARES NOS PAÍSES DA UNIÃO EUROPEIA 27 EM 2002 [8].

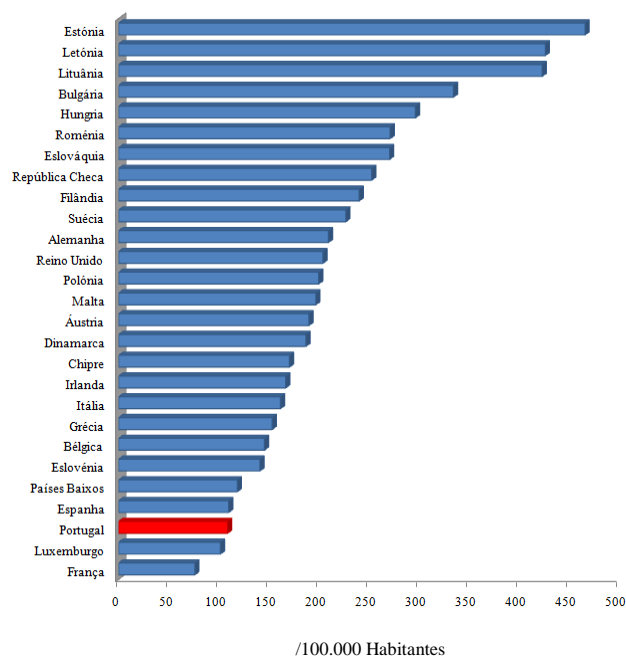


FIGURA 4 – TAXAS DE MORTALIDADE POR DOENÇA ISQUÉMICA CARDÍACA NOS PAÍSES DA UNIÃO EUROPEIA 27 EM 2002 [8].

Deste modo, pode-se afirmar que a globalização, a urbanização e o envelhecimento têm contribuído para que estas doenças sejam consideradas uma epidemia global. No entanto, as doenças cardiovasculares deixaram de ser uma doença de idosos nos países desenvolvidos, passando também a ser uma doença de jovens adultos e até de crianças ^[1].

Um dos efeitos da globalização e urbanização, que mais tem contribuído para a disseminação destas doenças a nível mundial, é a alteração dos estilos de vida das populações. Este facto leva ao aparecimento dos principais factores de risco para o seu desenvolvimento: o tabagismo, a hipertensão arterial e as dislipidémias ^[1-3,9,10].

As dislipidémias são distúrbios metabólicos associados a alterações dos níveis de qualquer um dos tipos de lipoproteínas no sangue, que por sua vez, são os complexos que transportam os lípidos na corrente sanguínea ^[11].

Existem diferentes tipos de dislipidémias que se dividem em primárias e secundárias. As dislipidémias primárias derivam de deficiências genéticas hereditárias enquanto que as dislipidémias secundárias resultam de outras doenças ou causas ^[11].

Assim, as dislipidémias primárias incluem:

- Quilomicronémia Primária, onde existe uma deficiência da lipase lipoproteica (LPL – “*Lipoprotein Lipase*”) e, por isso, os indivíduos com esta dislipidémia apresentam elevados níveis de triglicéridos no sangue, sob a forma de quilomicrons (um tipo de lipoproteína);
- Hipertrigliceridémia Familiar, que resulta da remoção diminuída das lipoproteínas ricas em triglicéridos [lipoproteínas de densidade muito baixa – VLDL (“*Very Low Density Lipoproteins*”) e quilomicrons];
- Hiperlipoproteinémia Familiar Combinada, onde os indivíduos apresentam elevados níveis de triglicéridos (VLDL), colesterol [sob a forma de lipoproteínas de baixa densidade – LDL (“*Low Density Lipoproteins*”)] ou ambos;
- Disbetalipoproteinémia Familiar, onde se verifica a acumulação dos remanescentes dos quilomicrons e de VLDL, com diminuição dos níveis de LDL. Mas, como os remanescentes são ricos em ésteres de colesterol, os níveis de colesterol podem estar tão elevados como os de triglicéridos;
- Hipercolesterolémia Familiar, que resulta de deficiências nos receptores das LDL e, por isso, os níveis desta lipoproteína encontram-se elevados;
- Deficiência Familiar do Ligante da Apolipoproteína B, onde deficiências no domínio da apolipoproteína B-100 que se liga ao receptor de LDL comprometem a endocitose de LDL, resultando em elevados níveis desta lipoproteína no sangue;

- Hiperlipoproteinemia de Lipoproteína(a) [Lp(a)], determinada principalmente por alelos que causam um aumento de produção da apoproteína(a), levando a um aumento dos níveis de Lp(a);
- Deficiência de Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL - “*High Density Lipoproteins*”), em que alguns distúrbios genéticos como a hipoalfalipoproteinemia familiar levam a níveis de HDL muito baixos ^[11].

Quanto às dislipidémias secundárias, as causas mais comuns estão resumidas na Tabela I. Em geral, as dislipidémias secundárias regredem quando a causa subjacente pode ser tratada com sucesso ^[11].

TABELA I – PRINCIPAIS CAUSAS SECUNDÁRIAS DAS DISLIPIDÉMIAS ^[11].

Hipertrigliceridemia	Hipercolesterolemia
Diabetes Mellitus	Hipotireoidismo
Ingestão de Álcool	Nefrose Inicial
Nefrose Grave	Hipertrigliceridemia em Fase de Resolução
Estrogénios	Distúrbios por Complexos de
Urémia	Imunoglobulina-Lipoproteína
Excesso de Corticosteróides	Anorexia Nervosa
Mixedema	Colestase
Doença de Armazenamento do	Hipopituitarismo
Glicogénio	Excesso de Corticosteróides
Hipopituitarismo	Maus Hábitos Alimentares
Acromegalia	
Distúrbios por Complexos de	
Imunoglobulina-Lipoproteína	
Lipodistrofia	
Isotretinoína	
Inibidores da Protease	
Maus Hábitos Alimentares	

Os dois principais problemas associados às dislipidémias são a pancreatite aguda e a aterosclerose. A primeira ocorre em indivíduos com elevados níveis de triglicéridos no sangue (hipertrigliceridemia) enquanto que a aterosclerose está mais associada aos elevados níveis de colesterol no sangue (hipercolesterolemia) ^[11].

A aterosclerose é um processo multifactorial, caracterizando-se particularmente pela acumulação de lípidos, por parte de células mononucleares e de células musculares lisas, que sofrem alterações, formando-se assim as placas de ateroma na parede arterial. O aumento das placas de ateroma pode levar à oclusão das artérias ou pode haver ruptura de placas de ateroma instáveis com a consequente activação de plaquetas e formação de trombos oclusivos, o que pode provocar

doenças cerebrovasculares, se a oclusão ocorrer numa artéria cerebral, ou doença isquémica cardíaca, se a oclusão ocorrer das artérias coronárias. Este facto leva a que o desenvolvimento de aterosclerose seja considerado como a principal razão para que as dislipidémias se revelem como um dos principais factores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares ^[1].

Contudo, as dislipidémias pertencem ao grupo dos factores de risco modificáveis, ou seja, através da adopção de estilos de vida saudáveis ou, se necessário, de terapêutica farmacológica é possível manter os níveis de colesterol e triglicéridos no sangue dentro de valores considerados ideais. No entanto, quando é necessário recorrer à terapêutica farmacológica, a experiência clínica tem demonstrado que a resposta a esta terapêutica está sujeita a uma grande variabilidade interindividual, que pode estar relacionada com factores como a idade, o sexo, doenças concomitantes e determinantes genéticos. Deste modo, a variabilidade de resposta à terapêutica antidislipidémica, quer seja a nível da eficácia como da segurança, pode ser atribuída, em parte, à diversidade genética ^[1,2,9,12].

Sendo a farmacogenómica o estudo da variabilidade na expressão de genes individuais relevantes para a doença e terapêutica, bem como a resposta a nível celular, tecidual, individual ou populacional, torna-se fundamental aplicar esta ciência ao estudo da terapêutica antidislipidémica. Esta aplicação tem como principal objectivo perceber como é que os diferentes polimorfismos, existentes nos genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo, alvos terapêuticos e transportadores dos fármacos antidislipidémicos, podem influenciar e dar origem à grande variabilidade interindividual na resposta a esta terapêutica. Assim, no futuro, com este conhecimento, provavelmente será possível prever e evitar possíveis falhas terapêuticas ou até mesmo reacções adversas graves ^[12-16].

3. METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

As lipoproteínas são complexos macromoleculares constituídos por lípidos, como colesterol livre e esterificado, triglicéridos e fosfolípidos; e proteínas, denominadas como apolipoproteínas ou apoproteínas. As apoproteínas proporcionam estabilidade estrutural às lipoproteínas e funcionam como ligandos nas interações com os receptores das lipoproteínas e como co-factores nos processos enzimáticos que regulam o metabolismo das lipoproteínas. No núcleo destes complexos lipoproteicos encontram-se os componentes mais hidrofóbicos – colesterol esterificado e triglicéridos – enquanto que na superfície estão os componentes mais polares – apoproteínas, fosfolípidos e colesterol livre ^[11,17].

As principais classes de lipoproteínas são os Quilomicrons, os Remanescentes dos Quilomicrons, as Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa (VLDL – “*Very Low Density Lipoproteins*”), os Remanescentes das VLDL, também denominadas como Lipoproteínas de Densidade Intermédia (IDL – “*Intermediate Density Lipoproteins*”), as Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL – “*Low Density Lipoproteins*”), as Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL – “*High Density Lipoproteins*”) e as Lipoproteínas(a) [Lp(a)]. Na Tabela II encontram-se algumas das características das principais classes de lipoproteínas ^[11,17].

3.1. QUILOMICRONS

Os quilomicrons são sintetizados a partir do colesterol e dos ácidos gordos dos triglicéridos sendo estes provenientes da alimentação e absorvidos no intestino delgado pelas células epiteliais ^[17].

Após entrarem em circulação através do ducto torácico, os quilomicrons são metabolizados no endotélio capilar dos tecidos que sintetizam a lipase lipoproteica (LPL – “*Lipoprotein Lipase*”), uma hidrolase dos triglicéridos (Figura 5). Entre estes tecidos incluem-se o tecido adiposo, o músculo esquelético e cardíaco e o tecido mamário de mulheres a amamentar. Como os triglicéridos são hidrolisados pela LPL, os ácidos gordos livres resultantes são absorvidos e utilizados pelos tecidos adjacentes. A interação entre os quilomicrons e a LPL exige como co-factor a apoproteína C-II ^[12,17].

TABELA II – CARACTERÍSTICAS DAS PRINCIPAIS CLASSES DE LIPOPROTEÍNAS [17].

Classe de Lipoproteína	Densidade (g/mL)	Principais Constituintes Lipídicos	Rácio TG:COL	Principais Apoproteínas	Local de Síntese	Mecanismo(s) de Catabolismo
Quilomicrons e seus Remanescentes	<< 1,006	Triglicéridos e Colesterol da Alimentação	10:1	B-48, E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Intestino	Hidrólise dos Triglicéridos pela LPL Absorção dos Remanescentes pelo Fígado mediada pela apôE
VLDL	< 1,006	Triglicéridos “Endógenos” ou Hepáticos	5:1	B-100, E, C-I, C-II, C-III	Fígado	Hidrólise dos Triglicéridos pela LPL
IDL	1,006 – 1,019	Colesterol Esterificado e Triglicéridos “Endógenos”	1:1	B-100, E, C-II, C-III	Produto do Catabolismo das VLDL	50% – Conversão em LDL pela HL, 50% – Absorção pelo Fígado mediada pela ApoE
LDL	1,019 – 1,063	Colesterol Esterificado	NS	B-100	Produto do Catabolismo das VLDL	Absorção pelos receptores das LDL (~75% no Fígado) mediada pela ApoB-100
HDL	1,063 – 1,21	Fosfolípidos e Colesterol Esterificado	NS	A-I, A-II, E, C-I, C-II, C-III	Intestino, Fígado e Plasma	Transferência do Colesterol Esterificado para as VLDL e LDL Absorção do Colesterol das HDL pelos Hepatócitos
Lp(a)	1,05 – 1,09	Colesterol Esterificado	NS	B-100, Apo(a)	Fígado	Desconhecido

Abreviaturas: Apo, apoproteína; COL, Colesterol; HL, Lipase Hepática; NS, Não Significativo (Os triglicéridos representam menos que 5% do colesterol); TG, Triglicéridos.

Durante a hidrólise inicial dos triglicéridos pela LPL, a apoproteína A-I e os fosfolípidos são libertados da superfície dos quilomicrons e permanecem no plasma. Este é um dos mecanismos pelo qual é gerado o precursor das HDL ^[12,17].

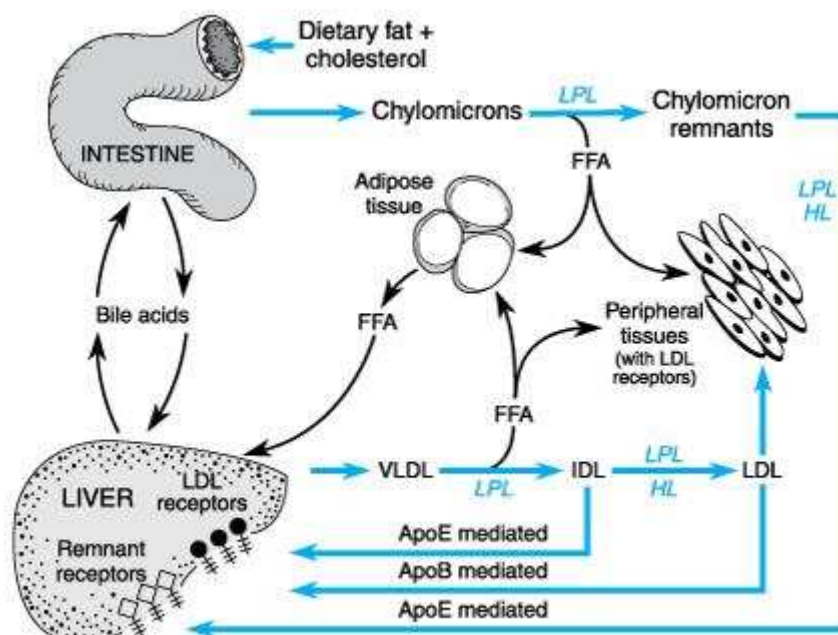


FIGURA 5 – PRINCIPAIS VIAS METABÓLICAS DOS QUILOMICRONS E VLDL. Os quilomicrons são convertidos em remanescentes dos quilomicrons pela hidrólise dos triglicéridos através da lipase lipoproteica. Os remanescentes dos quilomicrons são rapidamente retirados do plasma através da absorção pelo fígado. Os “receptores dos remanescentes” incluem a proteína relacionada com os receptores das LDL, os receptores das LDL ou mesmo outros receptores. Os ácidos gordos livres libertados pela lipase lipoproteica são usados pelo tecido muscular como fonte de energia ou são absorvidos e armazenados pelo tecido adiposo.

Abreviaturas: FFA (“free fatty acid”), ácidos gordos livres; HL (“hepatic lipase”), lipase hepática ^[17].

3.2. REMANESCENTES DOS QUILOMICRONS

Após a remoção, mediada pela LPL, de grande parte dos triglicéridos provenientes da alimentação, os remanescentes dos quilomicrons que ainda contêm todo o colesterol, proveniente da alimentação, deixam a superfície capilar e em poucos minutos são removidos da circulação sanguínea pelo fígado, num processo que envolve várias etapas mediadas pela apoproteína E (Figura 5) ^[12,17].

Inicialmente, os remanescentes dos quilomicrons adsorvem à superfície dos hepatócitos, através da interação da apoproteína E com os proteoglicanos sulfato de heparano, e são processados pela lipase hepática (HL – “hepatic lipase”), reduzindo ainda mais o conteúdo em triglicéridos dos remanescentes dos quilomicrons. Em seguida, a apoproteína E medeia a absorção dos remanescentes dos quilomicrons através da interação com o receptor das LDL hepático ou com a proteína relacionada com o receptor das LDL (LRP – “LDL receptor-related protein”). A LRP

reconhece uma variedade de ligandos, incluindo a apoproteína E, a HL, e a LPL, e vários outros ligandos não relacionados com o metabolismo lipídico. No metabolismo lipídico, a LRP é muito importante porque é o receptor de reserva responsável pela captação dos remanescentes dos quilomicrons e das IDL ricos em apoproteína E. Os proteoglicanos sulfato de heparano da superfície celular facilitam a interação das lipoproteínas remanescentes (remanescentes dos quilomicrons e IDL), que contêm apoproteína E, com a LRP, que medeia a captação pelos hepatócitos [12,17].

Os remanescentes dos quilomicrons não são os precursores das LDL, mas o colesterol proveniente da alimentação absorvido pelo fígado, através dos remanescentes dos quilomicrons, aumenta os níveis plasmáticos de LDL através da redução do catabolismo destas no fígado, mediado pelos receptores das LDL [17].

3.3. LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDADE MUITO BAIXA

As VLDL são produzidas no fígado quando a produção de triglicéridos é estimulada por um aumento do fluxo de ácidos gordos livres ou pelo aumento da síntese *de novo* de ácidos gordos pelo fígado. As VLDL têm um diâmetro de 4 – 10 nm e são grandes o suficiente para causar a turbidez do plasma, mas, ao contrário dos quilomicrons, não flutuam espontaneamente para o topo de um tubo de plasma em repouso [12,17].

As apoproteínas B-100, E, C-I, C-II e C-III são sintetizadas constitutivamente pelo fígado e incorporadas nas VLDL. Se os triglicéridos não estiverem disponíveis para formar as VLDL, a recém-sintetizada apoproteína B-100 é degradada pelos hepatócitos. Os triglicéridos são sintetizados no retículo endoplasmático, e juntamente com outros componentes lipídicos, são transferidos pela proteína microsomal de transferência dos triglicéridos (MTP – “*microsomal triglyceride transfer protein*”) para o local do retículo endoplasmático onde a apoproteína B-100 é sintetizada e está disponível para formar o precursor das VLDL. Pequenas quantidades de apoproteínas E e C são incorporadas nos precursores das VLDL dentro do hepatócito antes da secreção para a circulação, mas a maioria dessas apoproteínas são adquiridas a partir das HDL no plasma após as VLDL serem secretadas pelo fígado (Figura 6) [17].

Após a secreção das VLDL pelo fígado, estas transportam os triglicéridos para os tecidos periféricos (Figuras 5 e 6). Assim, os triglicéridos das VLDL são hidrolisados pela LPL, libertando ácidos gordos que são armazenados no tecido adiposo ou são utilizados pelo músculo (esquelético ou cardíaco) como fonte de energia (Figuras 5 e 6). A depleção de triglicéridos transforma as VLDL em remanescentes das VLDL, também denominadas como IDL, das quais algumas sofrem

endocitose directamente pelo fígado, enquanto que as restantes são convertidas em LDL através da remoção adicional de triglicéridos num processo mediado pela HL (Figuras 5 e 6) ^[11,12].

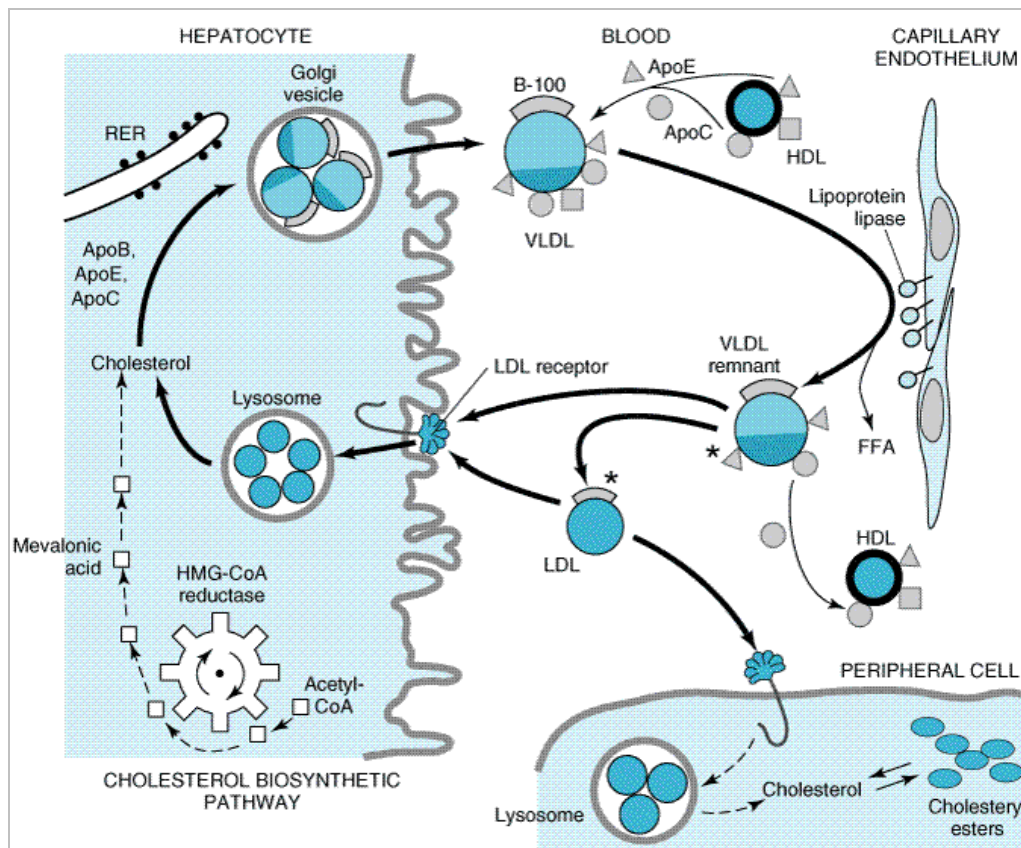


FIGURA 6 – METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS DE ORIGEM HEPÁTICA. As setas largas mostram as vias primárias. As VLDL são secretadas pelo aparelho de Golgi e adquirem apoproteínas C e E adicionais das HDL. As VLDL são convertidas em remanescentes das VLDL (IDL) por lipólise através da lipase lipoproteica no endotélio capilar dos tecidos periféricos. Durante o processo, as apoproteínas C e uma porção da apoproteína E são devolvidas às HDL. Parte das IDL é convertida em LDL pela perda adicional de triglicéridos e perda da apoproteína E. Uma importante via de degradação das LDL envolve a sua endocitose mediada por receptores das LDL existentes no fígado e nos tecidos periféricos, cujo ligando é a apoproteína B-100. (A cor escura representa o colesterol esterificado; a cor clara representa os triglicéridos; os asteriscos representam um ligando funcional dos receptores das LDL; os triângulos representam a apoproteína E; os círculos e quadrados representam as apoproteínas C.) *Abreviaturas:* Apo, apoproteína; CoA, coenzima A; FFA (“free fatty acid”), ácidos gordos livres; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; RER, retículo endoplasmático rugoso ^[11].

3.4. LIPOPROTEÍNAS DE BAIXA DENSIDADE

As LDL resultam do catabolismo das VLDL, mais especificamente do catabolismo das IDL, e têm uma semi-vida de 1,5 – 2 dias, o que contribui para a maior concentração plasmática de LDL do que de VLDL e IDL. Em indivíduos sem dislipidémias, dois terços dos níveis plasmáticos de colesterol são encontrados nas LDL ^[17].

O catabolismo das LDL é realizado principalmente nos hepatócitos e em outras células por endocitose mediada pelos receptores das LDL, cujo ligando é a apoproteína B-100, a única

apoproteína presente nas LDL. O colesterol esterificado das LDL é então hidrolisado, produzindo colesterol livre para a síntese de membranas celulares. As células também adquirem colesterol por síntese através de uma via metabólica que envolve a formação de ácido mevalônico pela HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase) (Figura 6). A produção desta enzima e dos receptores das LDL é regulada ao nível da transcrição pelo conteúdo de colesterol da célula. Este processo de regulação é mediado por factores de transcrição, denominados de proteínas de ligação ao elemento de regulação dos esteróis (SREBPs – “*Sterol Regulatory Element Binding Proteins*”), e pela proteína de activação de SREBP por clivagem (SCAP – “*SREBP Cleavage Activating Protein*”). Quando o conteúdo de colesterol celular está reduzido, as SREBPs sofrem clivagem proteolítica, por acção da SCAP, no complexo de golgi, e o domínio amino-terminal, guiado pela SCAP, é transportado para o núcleo, onde activa a expressão de receptores de LDL e outras enzimas envolvidas na biossíntese de colesterol, como por exemplo a HMG-CoA redutase^[12,17].

Normalmente, cerca de 70% das LDL são removidas do plasma pelos hepatócitos. O fígado ainda recebe uma maior quantidade de colesterol por meio das IDL e quilomicrons. No entanto, ao contrário das outras células, os hepatócitos têm a capacidade de eliminar o colesterol por outras vias, nomeadamente secreção pela bÍlis e conversão deste em ácidos biliares^[11].

3.5. LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDADE

O metabolismo das HDL é complexo, devido aos vários mecanismos pelos quais as HDL são sintetizadas e modificadas no plasma. A apoproteína A-I é a principal apoproteína das HDL^[17].

As apoproteínas das HDL são secretadas pelo fígado e pelo intestino, enquanto que a maior parte dos lípidos provêm das monocamadas superficiais dos quilomicrons e das VLDL durante a lipólise destas. As HDL também adquirem colesterol dos tecidos periféricos, protegendo a homeostasia do colesterol das células. O colesterol livre é transportado a partir da membrana celular por um transportador, o transportador com domínio de ligação ao trifosfato de adenosina (ATP – “*Adenosine Triphosphate*”) A1 (ABCA1 – “*ATP-Binding Cassette A1*”), adquirido por uma pequena partícula denominada pré- β 1 HDL e, de seguida, é esterificado pela lecitina:colesterol aciltransferase (LCAT), resultando na formação de espécies maiores de HDL. O colesterol também é transportado dos macrófagos pelo transportador ABCG1 para as HDL. O colesterol esterificado é então transferido para as VLDL, IDL, LDL e para os remanescentes dos quilomicrons com o auxílio da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP – “*Cholesteryl Ester Transfer Protein*”). Assim a maior parte do colesterol esterificado transferido desta forma é fornecido ao fígado por endocitose das lipoproteínas aceitadoras. As HDL podem também fornecer colesterol

esterificado directamente ao fígado através de um receptor de depuração (SR – “*Scavenger Receptor*”), SR-BI, que não realiza a endocitose das lipoproteínas ^[11,12,17].

3.6. LIPOPROTEÍNAS(A)

As Lp(a) são compostas pelas LDL com uma apoproteína adicional, a apoproteína (a). Esta apoproteína liga-se à apoproteína B-100 pelo menos por uma ligação dissulfureto e não possui um local de ligação aos lípidos. A apoproteína (a) é estruturalmente semelhante ao plasminogénio, porém não é activada pelo activador do plasminogénio tecidual. Ocorre em diversas isoformas de diferentes massas moleculares. Os níveis de Lp(a) variam de zero a mais de 500 mg/dL e são determinados principalmente por factores genéticos. As Lp(a) podem ser encontradas em placas de atheroma e também podem contribuir para o desenvolvimento de coronariopatia através da inibição da trombólise por interferir com a fibrinólise ^[11,17].

4. TERAPÊUTICA ANTIDISLIPIDÊMICA

O tratamento das dislipidémias pode passar apenas pela adopção de estilos de vida saudáveis, ou seja, através da implementação de uma alimentação equilibrada e variada, e da prática de exercício físico regular. Contudo, nem sempre estas medidas são suficientes para as controlar, principalmente as primárias, sendo por isso, necessário, na maior parte das vezes, complementar estas medidas com a terapêutica farmacológica [1,5,11].

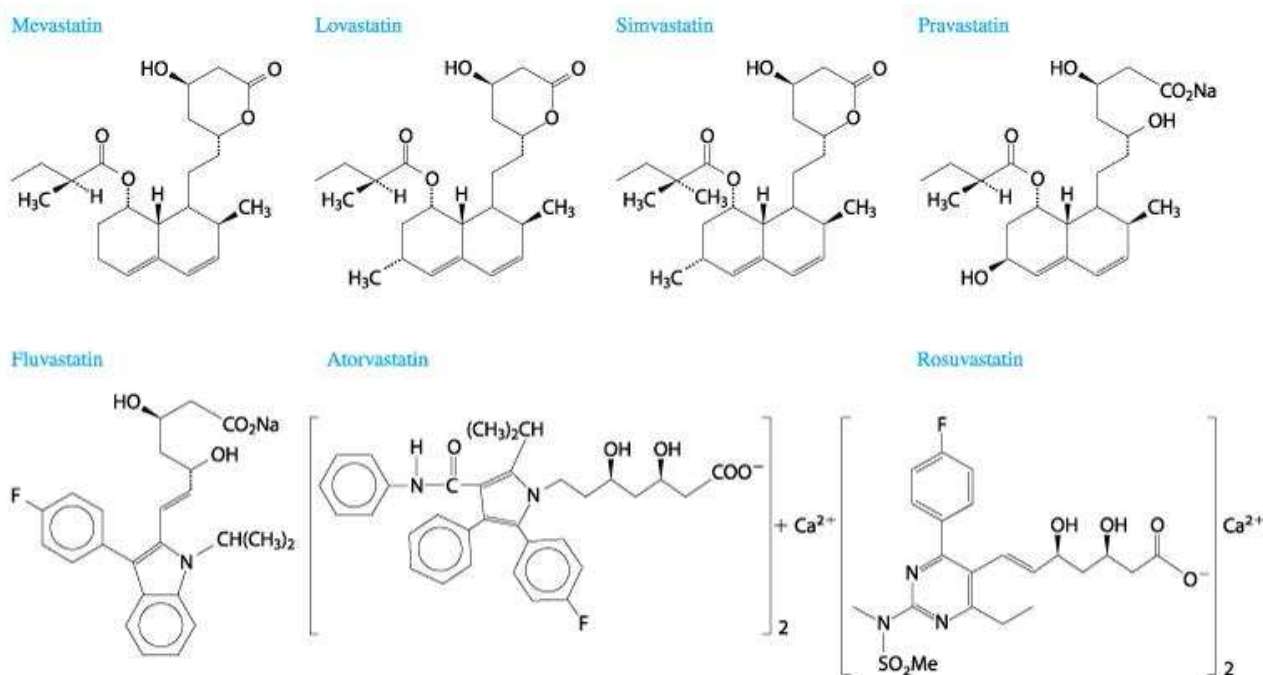
Deste modo, a terapêutica farmacológica antidislipidémica inclui as seguintes classes de fármacos:

- Inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, também designados por estatinas;
- Derivados do ácido fíbrico, vulgarmente denominados por fibratos;
- Inibidores selectivos da absorção do colesterol – ezetimiba;
- Resinas ligadoras dos ácidos biliares
- Ácido nicotínico, também denominado por niacina [11,17,18].

De seguida, será descrita a farmacologia das diferentes classes de fármacos antidislipidémicos.

4.1. INIBIDORES COMPETITIVOS DA HMG-COA REDUTASE – ESTATINAS

Endo e seus colegas, em 1976, isolaram pela primeira vez as estatinas a partir de um fungo, *Penicillium citrinum*, e identificaram-nas como os inibidores da biossíntese do colesterol [19]. Posteriormente, em 1977, estudos realizados por Goldstein e Brown determinaram que as estatinas exercem a sua acção através da inibição da HMG-CoA redutase [20]. A primeira estatina a ser estudada em humanos foi a *compactina*, que foi renomeada como *mevastatina*, e que demonstrou o potencial terapêutico desta classe de fármacos. No entanto, Alberts e seus colegas, em 1980, desenvolveram a primeira estatina aprovada para o uso em humanos, a *lovastatina* (anteriormente denominada por *mevinolina*), que foi isolada do fungo *Aspergillus terreus* [21]. Entre as estatinas disponíveis encontram-se: a pravastatina e a sinvastatina que derivam de modificações químicas da lovastatina, enquanto que, a atorvastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina são compostos totalmente sintéticos e estruturalmente distintos uns dos outros (Figura 7) [17].


 FIGURA 7 – ESTRUTURA QUÍMICA DE ALGUMAS ESTATINAS ^[17].

4.1.1. MECANISMO DE ACÇÃO

As estatinas são os fármacos mais eficazes e mais bem tolerados para o tratamento das dislipidémias. Estas exercem o seu efeito principal – a redução dos níveis de LDL – através da inibição competitiva da HMG-CoA redutase, que catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, a etapa limitante da biossíntese do colesterol. Assim, os níveis de colesterol livre no interior dos hepatócitos é reduzido e, em resposta, dá-se um aumento da expressão do gene do receptor das LDL, o que leva a um aumento da síntese destes receptores. Para além disso, também se verifica uma diminuição da degradação destes receptores. Deste modo, há um maior número de receptores das LDL na superfície dos hepatócitos o que resulta no aumento da remoção das LDL do sangue, ou seja, uma diminuição dos níveis de LDL ^[4,10,11,17].

Alguns estudos sugerem que as estatinas também podem reduzir os níveis de LDL, aumentando a remoção de precursores das LDL (VLDL e IDL) e pela diminuição da síntese hepática das VLDL. O aumento da remoção das VLDL e das IDL pelas estatinas, pode ser explicado pelo facto destas lipoproteínas serem ricas em apoproteína E que também é reconhecida pelos receptores das LDL, que, como já foi referido anteriormente, se encontram em maior número por acção das estatinas. Quanto à diminuição da síntese hepática das VLDL, esta deriva da diminuição dos níveis de colesterol livre nos hepatócitos mediada pelas estatinas, pois o colesterol é um componente necessário à síntese das VLDL, mas este mecanismo também contribui para a redução dos níveis de triglicéridos no sangue, pois estes são um dos principais componentes das VLDL ^[17].

O aumento dos níveis de HDL também se verifica com o uso de estatinas, mas o mecanismo pelo qual se dá este aumento ainda não está esclarecido ^[17].

4.1.2. FARMACOCINÉTICA

A absorção intestinal das estatinas varia entre 30% a 85%. Todas as estatinas, excepto a sinvastatina e a lovastatina, são administradas na forma de β -hidroxiácido, que é a forma activa que inibe a HMG-CoA redutase. A sinvastatina e a lovastatina são administradas como lactonas inactivas, que são transformadas no fígado nos seus respectivos β -hidroxiácidos. Todas as estatinas sofrem um extenso efeito de primeira passagem hepática, mas os mecanismos pelos quais entram no fígado são diferentes. A captação da atorvastatina, da pravastatina e da rosuvastatina é mediada pelo transportador de aniões orgânicos 2 (OATP2 – “*Organic Anion Transporter Protein 2*”), enquanto que a sinvastatina e a lovastatina entram no fígado por difusão simples, uma vez que são administradas sob a forma de lactonas lipofílicas. Devido ao extenso efeito de primeira passagem hepática, a biodisponibilidade sistémica das estatinas e dos seus metabolitos hepáticos varia entre 5% a 30% das doses administradas. Os metabolitos das estatinas, excepto os da fluvastatina e da pravastatina, apresentam alguma actividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase. No estado estacionário, pequenas quantidades das estatinas e dos seus metabolitos produzidos no fígado podem ser encontrados na circulação sistémica. Após as lactonas da sinvastatina e da lovastatina serem transformadas no fígado nos respectivos β -hidroxiácidos, pequenas quantidades desses inibidores activos da HMG-CoA redutase podem ser encontrados na circulação sistémica, bem como pequenas quantidades das lactonas. As estatinas e os seus metabolitos têm uma elevada ligação às proteínas plasmáticas ($\geq 95\%$), com excepção da pravastatina e os seus metabolitos que apenas apresentam 50% de ligação às proteínas plasmáticas ^[11,15,17].

Após uma dose oral, o pico das concentrações plasmáticas de estatinas é atingido ao fim de 1 a 4 horas. A semi-vida destes fármacos varia entre 1 a 4 horas, excepto no caso da atorvastatina e da rosuvastatina, cuja semi-vida é de 14h e 19h, respectivamente. As elevadas semi-vidas da atorvastatina e da rosuvastatina podem contribuir para a sua maior eficácia na redução do colesterol plasmático. O fígado metaboliza todas as estatinas, e mais de 70% dos metabolitos são excretados pelo fígado com a sua posterior eliminação nas fezes. A atorvastatina, a lovastatina e a sinvastatina são metabolizadas principalmente pelo CYP3A4, enquanto que a fluvastatina e a rosuvastatina são metabolizadas sobretudo pelo CYP2C9, mas o CYP3A4 e o CYP2C8 também contribuem para o seu metabolismo. Quanto à pravastatina, esta é metabolizada por outras vias, incluindo a sulfatação. Assim a inibição do transportador OATP2 e a inibição ou a indução dos CYP3A4 e CYP2C9 por outros fármacos pode levar a interacções medicamentosas envolvendo as estatinas ^[11,15,17].

4.1.3. EFEITOS ADVERSOS E INTERACÇÕES

Estudos mostram que ocorrem elevações dos níveis séricos das transaminases hepáticas, de até três vezes os valores de referência, em alguns doentes que fazem terapêutica com estatinas. Estes aumentos são geralmente intermitentes e, em geral, não estão associados a outras evidências de hepatotoxicidade. A terapia com estatinas pode ser mantida nestes doentes na ausência de sintomas, se os níveis das transaminases hepáticas forem monitorizados e permanecerem estáveis. Em alguns doentes que podem apresentar hepatopatia subjacente ou história de consumo excessivo de álcool, os níveis séricos das transaminases hepáticas podem ultrapassar valores de três vezes os valores de referência. Neste caso estes valores estão associados a uma toxicidade hepática mais grave e estes doentes podem apresentar mal-estar, anorexia e reduções abruptas das LDL. A medicação deve ser imediatamente suspensa nestes doentes, bem como nos doentes assintomáticos cujos níveis séricos das transaminases hepáticas permanecem persistentemente elevados, acima de três vezes os valores de referência. As estatinas devem ser utilizadas com prudência e em doses reduzidas em doentes com doença hepática parenquimatosa, em asiáticos e em indivíduos idosos. Em geral, os níveis séricos das transaminases hepáticas devem ser avaliados em condições basais, em 1 a 3 meses após o início da terapêutica e, a seguir, a cada 6 a 12 meses quando os valores se mantêm estáveis [11,17].

Os principais efeitos adversos, com significância clínica, associados ao uso de estatinas são a miopatia e a rabdomiólise. Em alguns estudos são observados aumentos discretos dos valores da creatinoquinase (CK – “*Creatine Kinase*”) no plasma de alguns doentes que usam estatinas, frequentemente em associação com actividade física intensa. Raramente, os doentes exibem elevações pronunciadas da actividade da CK (acima de 10 vezes os valores de referência, valores comumente usados para definir a rabdomiólise induzida por estatinas) acompanhadas, com frequência, por desconforto generalizado ou fraqueza muscular. Se a terapêutica não for suspensa, a rabdomiólise pode causar mioglobínúria, levando à lesão renal ou até à morte [11,17].

A incidência de miopatia é bastante baixa (~ 0,01%), no entanto, o risco de miopatia e rabdomiólise aumenta com o aumento da concentração plasmática das estatinas. Consequentemente, os factores de inibição do metabolismo das estatinas estão associados ao risco aumentado de miopatia, incluindo a idade avançada (especialmente acima dos 80 anos de idade), disfunção hepática ou renal, períodos de perioperatório, doença multi-sistémica e hipotireoidismo não tratado. O uso concomitante de fármacos que diminuem o metabolismo das estatinas está associado à miopatia e à rabdomiólise em 50% a 60% dos casos. As interacções mais comuns com as estatinas ocorrem com os fibratos, especialmente gemfibrozil, 38%; ciclosporina, 4%; digoxina, 5%; varfarina, 4%; antibióticos macrólidos, 3%, mibefradil, 2% e antifúngicos azóis, 1%. Outros

fármacos que aumentam o risco de miopatia mediada pelas estatinas incluem a niacina (raro), os inibidores da protease do HIV, a amiodarona, o verapamilo e a nefazodona ^[11,17].

Há uma variedade de mecanismos farmacocinéticos pelos quais estes fármacos aumentam o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com as estatinas, que incluem a inibição do transportador OATP2, aumentando a concentração plasmática das estatinas dependentes deste transportador; e a inibição do CYP3A4 e do CYP2C9, aumentando assim a concentração plasmática das estatinas metabolizadas por estes CYPs. Quanto à interação das estatinas com a niacina, a miopatia é provavelmente causada por uma maior inibição da síntese de colesterol no músculo esquelético ^[11,15,17].

Por outro lado, certos fármacos, como a fenitoína, os barbitúricos, a rifampicina e as tiazolidinedionas, também denominadas glitazonas, aumentam a expressão do CYP3A4 e podem reduzir as concentrações plasmáticas das estatinas cujo metabolismo depende deste citocromo ^[11].

Uma vez que a miopatia raramente ocorre na ausência de terapêutica combinada, a monitorização frequente dos valores de CK não é recomendada a menos que as estatinas sejam usadas com um dos fármacos de predisposição. Esta monitorização nem sempre é suficiente para proteger os doentes, pois a miopatia pode ocorrer meses ou anos após o início da terapêutica combinada. Regra geral, as estatinas podem ser usadas em combinação com um destes fármacos predisponentes com redução do risco de miopatia quando a estatina é administrada até 25% da dose máxima ^[17].

4.2. DERIVADOS DO ÁCIDO FÍBRICO – FIBRATOS

Em 1962, Thorp e Waring reportaram que o composto clorofenoxi-isobutirato de etilo reduziu os níveis de lípidos em ratos ^[22]. Em 1967, a forma éster deste composto (clofibrato), foi aprovada para uso humano nos Estados Unidos e tornou-se o fármaco hipolipemiante mais prescrito. No entanto, em 1978, o seu uso diminuiu drasticamente após a publicação de um estudo da OMS que revelou que, apesar deste fármaco contribuir para uma redução de 9% dos níveis de colesterol, o tratamento com clofibrato não reduz os eventos cardiovasculares fatais, apesar dos eventos não fatais terem sido reduzidos. Neste estudo a mortalidade total foi significativamente maior no grupo que tomou clofibrato, mas esta mortalidade deveu-se a múltiplas causas, incluindo a colelitíase. Contudo, uma análise posterior destes dados mostrou que o aparente aumento da mortalidade por causas não cardíacas não persistem nos pacientes tratados com clofibrato após a descontinuação do fármaco ^[17].

Dois estudos subsequentes que envolveram apenas homens relataram os efeitos benéficos da terapêutica com gemfibrozil em eventos cardíacos fatais e não fatais sem aumentar a morbidade e a mortalidade. Um terceiro estudo realizado em homens e mulheres reportou que ocorreram menos eventos num subgrupo cujos indivíduos possuíam elevados níveis de triglicéridos e baixos níveis de HDL [17].

4.2.1. MECANISMO DE ACÇÃO

Embora tenham sido realizados extensos estudos em seres humanos, os mecanismos pelos quais os fibratos diminuem os níveis das lipoproteínas, ou elevam os níveis de HDL, ainda não foram completamente clarificados. Alguns estudos sugerem que muitos dos efeitos dos fibratos sobre as lipoproteínas são mediados pela interacção com o receptor activado por agentes proliferadores de peroxisomas (PPAR – “*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*”), que é um receptor nuclear envolvido na regulação da transcrição de alguns genes. Foram identificadas três isoformas do PPAR: α , β e γ . Sabe-se que os fibratos ligam-se ao PPAR α , que se expressa principalmente no fígado e tecido adiposo multilocular e, em menor grau, no rim, no coração e no músculo esquelético, o que promove a estimulação da oxidação dos ácidos gordos, o aumento da síntese da LPL e a redução da expressão da apoproteína C-III. O aumento da síntese da LPL leva ao aumento da remoção das lipoproteínas ricas em triglicéridos e a redução da produção hepática da apoproteína C-III, que actua como um inibidor do processo lipolítico e da remoção das lipoproteínas mediada por receptores, leva a um aumento da remoção das VLDL. Quanto ao aumento dos níveis das HDL, mediado pelos fibratos, é devido à estimulação do PPAR α que promove o aumento da expressão das apoproteínas A-I e A-II. O fenofibrato é mais eficaz do que o gemfibrozil no aumento dos níveis de HDL [11,12,17].

Em muitos doentes tratados com gemfibrozil, especialmente aqueles com hipertrigliceridémia, ocorre uma elevação dos níveis de LDL. No entanto, os níveis de LDL mantêm-se inalterados ou diminuem em outros doentes, especialmente naqueles cujos níveis de triglicéridos não são tão elevados ou que estão a tomar um agente de segunda geração, tais como fenofibrato, bezafibrato, ou ciprofibrato [11,17].

A maioria dos fibratos tem potenciais efeitos antitrombóticos, incluindo a inibição da coagulação e o aumento da fibrinólise. Estes efeitos benéficos podem contribuir para a diminuição dos eventos cardiovasculares por mecanismos independentes de qualquer actividade hipolipemiante [17].

4.2.2. FARMACOCINÉTICA

Os fibratos são rápida e eficientemente absorvidos quando administrados juntamente com alimentos (>90%). A ligação éster é rapidamente hidrolisada, e as concentrações plasmáticas

máximas são alcançadas dentro de 1 a 4 horas. Mais de 95% destes fármacos no plasma encontram-se ligados às proteínas plasmáticas (quase exclusivamente à albumina). A semi-vida dos fibratos difere significativamente, variando de 1 (gemfibrozil) até 20 horas (fenofibrato). Os fibratos são amplamente distribuídos por todo o organismo, e as concentrações no fígado, rins e intestino excedem as do plasma. O gemfibrozil atravessa facilmente a placenta e por isso não deve ser administrado a grávidas. Os fibratos são excretados predominantemente como conjugados com ácido glucurónico, sendo que 60% a 90% de uma dose oral é excretada na urina, enquanto que, quantidades menores são excretadas pelas fezes. A excreção destes fármacos é prejudicada na insuficiência renal, embora a excreção de gemfibrozil seja menos comprometida. No entanto, o uso de fibratos é contra-indicado em pacientes com esta insuficiência ^[11,17].

4.2.3. EFEITOS ADVERSOS E INTERACÇÕES

Os derivados do ácido fíbrico são geralmente bem tolerados. Os efeitos secundários podem ocorrer em 5% a 10% dos pacientes, mas na maioria das vezes não são suficientes para causar a descontinuação do fármaco. Efeitos adversos gastrointestinais ocorrem em até 5% dos pacientes. Outros efeitos adversos raramente são relatados e incluem erupções cutâneas, urticária, queda de cabelo, mialgias, fadiga, dor de cabeça, impotência e anemia. Pequenos aumentos das transaminases hepáticas e da fosfatase alcalina foram relatados. O clofibrato, o bezafibrato e o fenofibrato potenciam a acção de anticoagulantes orais, pois aumentam a fracção livre plasmática destes últimos, deslocando-os dos seus locais de ligação à albumina. Deste modo, a monitorização cuidadosa do INR e a redução da dosagem do anticoagulante pode ser adequado quando o tratamento com um fibrato é iniciado ^[11,17].

A miopatia ocorre ocasionalmente em indivíduos a tomar clofibrato, gemfibrozil ou fenofibrato, e pode ocorrer em até 5% dos doentes tratados com uma combinação de gemfibrozil e altas doses de estatinas. Para diminuir o risco de miopatia, a dose de estatina devem ser reduzida quando a terapêutica combinada de uma estatina com um fibrato é utilizada, tal como já foi referido anteriormente ^[11,17].

Todos os fibratos aumentam a litogenicidade da bÍlis. O uso de clofibrato tem sido associado a um maior risco de formação de cálculos biliares; enquanto que o gemfibrozil e o fenofibrato não estão relacionados com o aumento de doenças do tracto biliar ^[11,17].

A insuficiência renal é uma contra-indicação relativa ao uso de fibratos, tal como a disfunção hepática. A terapia combinada de estatinas com fibratos deve ser evitada em doentes com a função renal comprometida ^[11,17].

4.3. INIBIDORES SELECTIVOS DA ABSORÇÃO DO COLESTEROL – EZETIMIBA

Ezetimiba é o único composto aprovado para a redução dos níveis de colesterol total e de LDL que inibe a absorção do colesterol pelos enterócitos no intestino delgado. Ela reduz os níveis de LDL em cerca de 18% e é usada principalmente como terapia adjuvante das estatinas [11,17].

4.3.1. MECANISMO DE ACÇÃO

Alguns estudos indicam que a ezetimiba inibe um processo de transporte específico nos enterócitos do jejuno, que extrai o colesterol do lúmen. A proteína de transporte que parece ser o alvo deste fármaco é a NPC1L1 (“*Niemann-Pick C1 Like 1*”). Em ratinhos *wild-type*, a ezetimiba inibe a absorção de colesterol em cerca de 70%; enquanto que, em ratinhos *knockout* para a NPC1L1, a absorção de colesterol é de 86% menor do que em ratinhos *wild-type*, e a ezetimiba não tem nenhum efeito sobre a absorção do colesterol. A ezetimiba não afecta a absorção intestinal de triglicéridos. Nos seres humanos, a ezetimiba reduz a absorção do colesterol em 54%, precipitando um aumento compensatório na síntese do colesterol, que pode ser inibido com um inibidor da síntese de colesterol, tal como uma estatina. Há também uma redução significativa dos níveis plasmáticos de esteróis vegetais (concentrações campesterol e sitosterol são reduzidas em 48% e 41%, respectivamente), indicando que a ezetimiba também inibe a absorção intestinal de esteróis vegetais [11,17].

Uma das consequências da inibição da absorção do colesterol intestinal é uma redução na incorporação do colesterol nos quilomicrons. Assim, o reduzido teor de colesterol dos quilomicrons diminui o aporte de colesterol ao fígado pelos remanescentes dos quilomicrons. Deste modo, o menor teor de colesterol dos remanescentes dos quilomicrons pode diminuir a aterogénese directamente, pois estas são lipoproteínas muito aterogénicas. Em modelos animais experimentais de dislipidémias, de remanescentes dos quilomicrons, a ezetimiba diminuiu profundamente a aterosclerose induzida pela dieta [17].

O reduzido aporte de colesterol intestinal para o fígado pelos remanescentes dos quilomicrons estimula a expressão dos genes hepáticos que regulam a expressão dos receptores das LDL e a biossíntese do colesterol. A maior expressão de receptores hepáticos das LDL aumenta a depuração de LDL do plasma. De facto, a ezetimiba reduz os níveis de LDL em 15% a 20%, os níveis de triglicéridos em jejum em cerca de 5%, e aumenta os níveis de HDL cerca de 1% a 2% [17].

4.3.2. FARMACOCINÉTICA

A ezetimiba é altamente insolúvel em água, impossibilitando os estudos acerca da sua biodisponibilidade. Após a ingestão, sofre glucuronidação no epitélio intestinal, é absorvida e entra

em recirculação entero-hepática. A ezetimiba atinge níveis plasmáticos máximos em 12 a 14 dias e a sua semi-vida é de cerca de 22h. Os estudos farmacocinéticos indicam que cerca de 70% é excretada nas fezes e cerca de 10% na urina ^[11,17].

4.3.3. EFEITOS ADVERSOS E INTERACÇÕES

Excepto raras reacções alérgicas, não têm sido observados efeitos adversos específicos em doentes que tomam ezetimiba. A segurança da ezetimiba durante a gravidez não foi estabelecida. Com doses de ezetimiba suficiente para aumentar a exposição de 10 a 150 vezes em comparação com uma dose de 10 mg nos seres humanos, foram observadas anormalidades esqueléticas fetais em ratos e coelhos ^[17].

As resinas ligadoras dos ácidos biliares inibem a absorção da ezetimiba e os dois agentes não devem ser administrados em conjunto ^[11,17].

4.4. RESINAS LIGADORAS DOS ÁCIDOS BILIARES

As resinas ligadoras dos ácidos biliares estão entre os fármacos antidislipidémicos mais antigos, e são provavelmente os mais seguros, uma vez que não são absorvidos pelo intestino. Estes fármacos são também recomendados para pacientes com idades compreendidas entre os 11 e 20 anos. Devido ao facto das estatinas serem tão eficazes em monoterapia, as resinas são frequentemente utilizadas como agentes de segunda escolha, se a terapia com estatinas não for suficiente para diminuir os níveis de LDL. Quando utilizadas com uma estatina, a colestiramina e o colestipol normalmente são prescritos em doses submáximas. As doses máximas podem reduzir os níveis de LDL em até 25%, mas estão associadas a efeitos adversos gastrointestinais (flatulência e prisão de ventre) que limitam a adesão à terapêutica. O colesevelam é a resina ligadora dos ácidos biliares mais recente e é preparada como um gel anidro e tomada como um comprimido. Ela reduz os níveis de LDL em 18% na sua dose máxima ^[11,17].

4.4.1. MECANISMO DE ACÇÃO

As resinas ligadoras dos ácidos biliares são carregadas positivamente e ligam-se aos ácidos biliares carregados negativamente. Devido à sua elevada dimensão, as resinas não são absorvidas, e os ácidos biliares que se encontram ligados são excretados pelas fezes. Uma vez que mais de 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos normalmente, a interrupção desse processo diminui o nível hepático de ácidos biliares, e promove o aumento da síntese hepática destes. Como consequência, ocorre uma diminuição dos níveis de colesterol hepático, estimulando a produção de receptores das LDL, um efeito semelhante ao das estatinas. O aumento do número destes receptores leva a um

aumento da remoção das LDL do plasma, provocando uma diminuição dos seus níveis plasmáticos. No entanto, este efeito é parcialmente compensado pelo aumento da síntese de colesterol (via HMG-CoA redutase), como acontece com a utilização de ezetimiba. Assim, a inibição da actividade da HMG-CoA redutase por uma estatina aumenta substancialmente a eficiência das resinas [11,17].

O aumento da produção de ácidos biliares, induzido pelas resinas, é acompanhado por um aumento da síntese hepática de triglicéridos, que é um problema em doentes com hipertrigliceridemia significativa (nível basal de triglicéridos > 250 mg/dL). Deste modo, a terapêutica com resinas ligadoras dos ácidos biliares deve ser acompanhada por uma frequente monitorização dos triglicéridos provenientes da alimentação até que os seus níveis se encontrem estáveis, ou então deve ser evitada nestes doentes [11,17].

4.4.2. REACÇÕES ADVERSAS E INTERACÇÕES

As resinas são geralmente seguras, pois, como já foi referido anteriormente, estas não são absorvidas sistemicamente. Uma vez são administradas como sais de cloreto, raramente podem ocorrer casos de acidose. A hipertrigliceridemia grave é uma contra-indicação para o uso destes fármacos, uma vez que estes aumentam os níveis de triglicéridos, como foi referido anteriormente [17].

A colestiramina e o colestipol provocam, em alguns doentes, distensão abdominal e dispepsia. Estes sintomas podem ser substancialmente reduzidos se o fármaco for completamente suspenso em água algumas horas antes da ingestão. A obstipação pode ocorrer, mas pode ser prevenida pela ingestão diária adequada de água ou pela ingestão da mistura de sementes de *Psyllium* com a resina. O colesevelam parece ser menos propenso a causar a dispepsia, flatulência e obstipação [11,17].

As resinas ligadoras dos ácidos biliares ligam-se e interferem com a absorção de muitos fármacos, incluindo as tiazidas, a furosemida, o propranolol, a L-tiroxina, a digoxina, a varfarina, e algumas das estatinas. Deste modo, todos os fármacos devem ser administrados 1 hora antes ou 3 a 4 horas após uma dose de resinas, para evitar que haja interferência na absorção [11,17].

4.5. ÁCIDO NICOTÍNICO – NIACINA

A niacina, um dos mais antigos fármacos usados para tratar as dislipidémias, afecta praticamente todos os parâmetros lipídicos favoravelmente [17].

A niacina é uma vitamina do complexo B solúvel em água, que apenas funciona como vitamina quando convertida em dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD – “*Nicotinamide Adenine Dinucleotide*”) ou fosfato do dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADP –

“*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*”), em que assume a forma de amida. Tanto a niacina como a sua amida podem ser administradas por via oral como fonte de niacina, mas apenas esta actua sobre os níveis plasmáticos das lipoproteínas. A niacina é o melhor agente disponível para aumentar os níveis de HDL, mas também reduz os triglicéridos de forma tão eficaz como os fibratos e as estatinas mais potentes, e reduz os níveis de LDL em 20% a 30%. A niacina também é o único fármaco hipolipemiante que reduz os níveis Lp(a) de forma significativa, cerca de 40%. No entanto, apesar dos seus efeitos benéficos sobre os lípidos, a niacina tem efeitos adversos que limitam o seu uso ^[11,12,17].

4.5.1. MECANISMO DE ACÇÃO

No tecido adiposo, a niacina inibe a lipólise dos triglicéridos pela inibição da lipase sensível a hormonas, o que reduz o transporte de ácidos gordos livres para o fígado, diminuindo a síntese de triglicéridos hepáticos. A niacina pode exercer os seus efeitos sobre a lipólise pela inibição da adenil-ciclase nos adipócitos. O receptor acoplado à proteína G (GPCR – “*G Protein-Coupled Receptor*”) da niacina foi identificado e designado como HM74A; e verificou-se que o seu RNA mensageiro (*mRNA*) é altamente expresso no tecido adiposo e do baço, que são locais onde a niacina tem elevada afinidade de ligação. A niacina estimula a HM74A nos adipócitos, o que leva a uma inibição da adenil-ciclase, o que se traduz numa inibição da produção de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP – “*cyclic Adenosine Monophosphate*”). Assim, ocorre a diminuição da actividade da lipase sensível a hormonas, o que leva a uma diminuição da lipólise dos triglicéridos e da libertação de ácidos gordos livres. A niacina pode também inibir uma enzima limitante da síntese de triglicéridos, a diacilglicerol acetiltransferase 2 (DGAT2), mas o mecanismo pelo qual se dá esta inibição ainda não está completamente clarificado ^[11,17].

No fígado, a niacina reduz a síntese de triglicéridos por inibir a síntese e a esterificação dos ácidos gordos, o que resulta no aumento da degradação da apoproteína B. A redução da síntese de triglicéridos reduz a produção hepática de VLDL, que leva a uma redução dos níveis de LDL. A niacina também aumenta a actividade da LPL, o que promove a depuração dos quilomicrons e dos triglicéridos das VLDL. O aumento dos níveis de HDL, por acção da niacina, não é devido ao aumento da síntese destas lipoproteínas, mas sim pela diminuição da depuração hepática da apoproteína A-I, mantendo-se a depuração do colesterol esterificado. Assim, o conteúdo desta apoproteína no plasma aumenta o que leva ao aumento do transporte reverso do colesterol ^[11,17].

4.5.2. FARMACOCINÉTICA

As doses farmacológicas de niacina usadas para tratar as dislipidémias são absorvidas quase na sua totalidade e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas entre 30 a 60 minutos. A semi-vida da niacina é de cerca de 60 minutos, o que explica a necessidade de administração de

duas ou três vezes por dia. Em doses baixas, a maior parte da niacina é absorvida pelo fígado, e apenas o seu metabolito principal, o ácido nicotínico, é encontrado na urina. Em doses mais elevadas, uma maior proporção do fármaco é excretado na urina como niacina inalterada^[17].

4.5.3. REACÇÕES ADVERSAS E INTERACÇÕES

Os efeitos adversos dermatológicos da niacina incluem rubor cutâneo e prurido na face e tronco superior, erupções cutâneas, e *acantose nigricans*. O rubor e o prurido associado são mediados por prostaglandinas. O rubor é mais intenso quando a terapia é iniciada ou a dosagem é aumentada, mas, na maioria dos doentes, desaparece após 1 a 2 semanas de uma dose estável de niacina. O rubor reaparece se uma ou duas doses forem esquecidas e é mais provável de ocorrer se a niacina for administrada com bebidas quentes (café, chá). O rubor pode ser minimizado se a terapêutica for iniciada com doses baixas (100-250 mg duas vezes por dia) e se o fármaco for administrado depois das refeições. A pele seca, uma queixa frequente, pode ser tratada através da utilização de cremes hidratantes, enquanto que a *acantose nigricans* pode ser tratada usando loções ou cremes que contenham ácido salicílico. A dispepsia e episódios raros de náuseas, vômitos e diarreia são menos prováveis de ocorrer se o fármaco for tomado após uma refeição. Doentes com antecedentes de úlcera péptica não devem tomar niacina, porque pode reactivar a úlcera^[11,17].

O mais comum dos efeitos adversos, clinicamente graves, da niacina é a hepatotoxicidade, que se manifesta através da elevação dos níveis séricos das transaminases hepáticas e da hiperglicémia. Os doentes que desenvolvem hepatotoxicidade por acção da niacina sentem dores corporais e fraqueza como num estado gripal. Nestes casos, normalmente, as transaminases hepáticas estão elevadas, os níveis séricos de albumina decrescem, e os níveis de colesterol total e das LDL também decrescem substancialmente. De facto, uma redução dos níveis de LDL de 50%, ou superior, num doente a tomar niacina deve ser visto como um sinal de toxicidade hepática^[11,17].

Em pacientes com diabetes mellitus, a niacina deve ser usada com cuidado, uma vez que a resistência à insulina induzida pela niacina pode causar hiperglicémia grave. Se a niacina for prescrita para doentes com suspeita de diabetes, a glicémia deve ser monitorizada, pelo menos uma vez por semana até que se prove ser estável. A niacina também eleva os níveis de ácido úrico e pode reactivar a gota. A presença de gota na história clínica do doente é uma contra-indicação relativa para uso de niacina. Outros efeitos adversos raros e reversíveis incluem ambliopia tóxica e maculopatia tóxica. A taquiarritmia atrial e a fibrilação atrial têm sido relatadas, sendo mais comum em pacientes idosos. A niacina, nas doses utilizadas em humanos, tem sido associada com defeitos congénitos em estudos em animais não deve ser administrada por mulheres grávidas^[11,17].

5. FARMACOGENÓMICA NA TERAPÊUTICA ANTIDISLIPIDÊMICA

A resposta à terapêutica antidiislipidêmica é modificada por factores como a idade, o sexo, as doenças concomitantes e os determinantes genéticos. Mesmo num grupo homogêneo, a resposta individual varia muito, o que mostra que a variabilidade genética tem um elevado contributo para a variação interindividual na resposta à terapêutica [12,23].

A base genética da maior parte das desordens lipídicas monogénicas tem sido elucidada, mas o grande desafio permanece em determinar a combinação de genes que contribuem para a variabilidade nos níveis plasmáticos de lípidos na população em geral, assim como, para a variabilidade interindividual na resposta à terapêutica antidiislipidêmica. Neste sentido, em vários estudos têm sido descritas associações significativas entre polimorfismos existentes em genes candidatos e a resposta à terapêutica, sugerindo que a determinação de alguns polimorfismos genéticos poderá vir a desempenhar um papel importante na obtenção de eficácia terapêutica ou até evitar a ocorrência de reacções adversas graves no uso de fármacos antidiislipidémicos [2,23].

Existem determinados polimorfismos que, por estarem localizados em genes envolvidos no metabolismo das lipoproteínas ou na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos antidiislipidémicos (genes candidatos), têm maior propensão para alterar a resposta a estes fármacos. Assim, de seguida, com base em estudos realizados por diversos investigadores, serão apresentados, de acordo com os genes em que se encontram, alguns dos polimorfismos que mostraram ter mais influência na variabilidade de resposta à terapêutica antidiislipidêmica.

5.1. GENES QUE CODIFICAM TRANSPORTADORES DE INFLUXO DOS FÁRMACOS

Tem sido demonstrado que a absorção hepática das estatinas é mediada pelos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATPs – “*Organic Anion Transporting Polipeptides*”). Estes OATPs são proteínas transmembranares expressas na membrana basolateral dos hepatócitos, funcionando como transportadores de influxo. A absorção celular das estatinas mediada pelos OATPs não só representa o primeiro passo da eliminação hepática destes fármacos, como também funciona como um sistema de distribuição das estatinas para o fígado como um órgão alvo. Portanto, este transporte poderá influenciar tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica deste grupo de fármacos. Por este motivo, o transportador OATP1B1, codificado pelo gene *SLCO1B1*,

que é um membro da família de transportadores OATP, e expresso no fígado, pode ser considerado um determinante na variabilidade interindividual na resposta às estatinas [15,24,25].

Em vários estudos tem sido verificado que dois polimorfismos de um único nucleótido (SNP – “*Single Nucleotide Polymorphism*”) do gene *SLCO1B1* (388A>G e 521T>C) podem afectar a função do transportador OATP1B1. No entanto, os efeitos destes polimorfismos dependem da sua combinação em haplótipos. O haplótipo *SLCO1B1*1b*, que ocorre quando o SNP 388A>G existe sem a presença do SNP 521T>C, está normalmente associado a uma maior actividade do transportador OATP1B1, e conseqüentemente a uma menor concentração plasmática dos seus substratos. Quanto aos haplótipos *SLCO1B1*5*, onde apenas existe o SNP 521T>C, e *SLCO1B1*15*, que se caracteriza pela presença dos dois SNPs (521T>C e 388A>G), estão associados a uma actividade reduzida do transportador e, por isso, ocorre um aumento da concentração plasmática dos seus substratos [15,24,25].

Como revela Niemi, todas as estatinas são substratos do transportador OATP1B1, mas os efeitos dos polimorfismos, do gene *SLCO1B1*, na concentração plasmática das estatinas, dependem da estatina em uso (Figura 8). Verificou-se que o efeito é maior no β -hidroxiácido da sinvastatina, onde a área sob a curva (AUC – “*Area Under The Curve*”) é 221% maior em indivíduos com o genótipo 521CC do que em indivíduos com o genótipo 521TT. Quanto às restantes estatinas os indivíduos com o genótipo 521CC apresentam também maiores AUCs que os indivíduos com o genótipo 521TT, em que o aumento verificado é de 173% na pitavastatina, 144% na atorvastatina, 90% na pravastatina e 87% na rosuvastatina. Quanto à fluvastatina, este SNP não tem qualquer efeito na sua farmacocinética.

Estas diferenças nos efeitos dos polimorfismos do gene *SLCO1B1* na farmacocinética das diferentes estatinas podem ser explicadas pelo facto de algumas estatinas também serem substratos de outros transportadores, como por exemplo a fluvastatina e a rosuvastatina que também são substratos dos transportadores OATP1B3 e OATP2B1, estando, deste modo, assegurado o transporte destas estatinas quando a actividade do transportador OATP1B1 está diminuída [15].

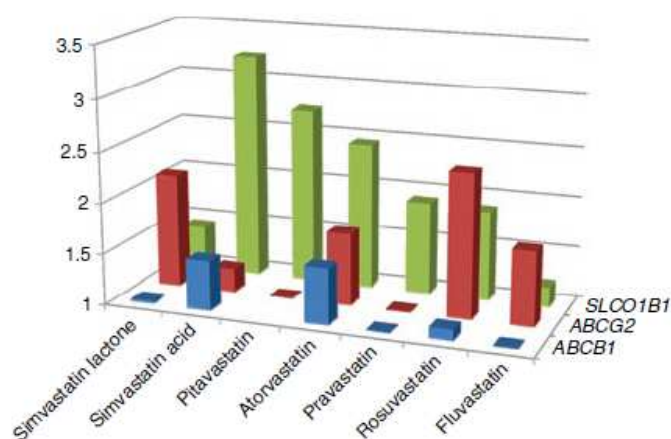


FIGURA 8 – EFEITOS DOS GENÓTIPOS DO *SLCO1B1*, *ABCG2* E *ABCB1* NA EXPOSIÇÃO SISTÊMICA A VÁRIAS ESTATINAS. Os dados são apresentados como múltiplos do aumento da área sob a curva (AUC) pelos genótipos *SLCO1B1* 521CC, *ABCG2* 421AA e *ABCB1* 1236TT-2677TT-3435TT quando comparados com os genótipos de referência (521TT, 421CC e 1236CC-2677GG-3435CC, respectivamente). Para a pitavastatina, rosuvastatina e pravastatina são apresentados os valores das médias ponderadas de vários estudos [15].

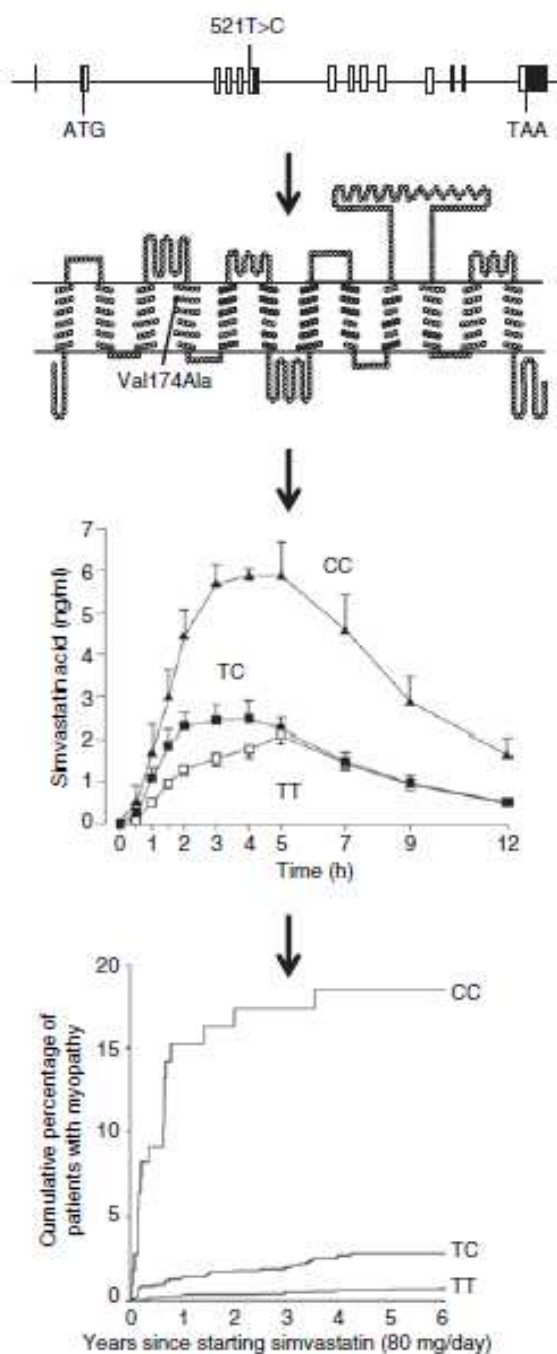


FIGURA 9 – ASSOCIAÇÃO ENTRE O SNP 521T>C E A MIOPATIA INDUZIDA PELA SINVASTATINA. A deficiente actividade do transportador OATP1B1, determinada geneticamente pelo SNP 521T>C, reduz a absorção hepática do β -hidroxiácido da sinvastatina, causando uma acumulação deste no plasma e um aumento do risco de miopatia [15].

Link *et al.*, referem que o SNP 521T>C está fortemente associado à miopatia induzida pela sinvastatina, como mostra a figura 9. Num estudo desenvolvido por estes investigadores, em que foi administrado aos indivíduos 80 mg/dia de sinvastatina, foram determinados, aproximadamente, 300.000 marcadores do genoma em 85 indivíduos doentes que desenvolveram miopatia e em 90 indivíduos controlo que não desenvolveram miopatia. Nesse estudo um SNP, de uma região não codificante, do gene *SLCO1B1*, que se encontra em *linkage disequilibrium* com o SNP 521T>C, foi associado significativamente ($P = 4 \times 10^{-9}$) com o desenvolvimento de miopatia. Os autores afirmam que mais de 60% destes casos de miopatia podem ser atribuídos ao SNP 521T>C, com um *odds ratio* de 4,3 por cópia do alelo 521C. Esta associação foi novamente demonstrada num estudo que envolveu 20.000 doentes que receberam 40 mg/dia de sinvastatina, tendo sido obtido um risco relativo de 2,6 por cópia do alelo 521C [26].

Desta forma, estando o SNP 521T>C associado a uma redução da absorção hepática, a um aumento das concentrações plasmáticas do β -hidroxiácido da sinvastatina e a um aumento da miopatia durante a terapia com doses elevadas de sinvastatina, Niemi afirma que este tipo de terapêutica deve ser evitada em portadores deste SNP. Para além disso, dado que a miopatia induzida por estatinas é uma reacção adversa

dependente da concentração, Niemi também refere que devem ser evitadas doses elevadas deste tipo de fármacos em portadores do SNP 521T>C [15].

Assim, Niemi, com base em vários estudos, propõe doses máximas recomendadas de cada estatina de acordo com cada genótipo do SNP 521T>C (Figura 10) [15].

Quanto ao haplótipo *SLCO1B1**1*b*, Niemi verificou que o genótipo *1*b*/*1*b* tem sido associado a uma redução de 35% da AUC da pravastatina em relação ao genótipo *1*a*/*1*a*, no entanto, este polimorfismo parece não ter qualquer efeito na farmacocinética da rosuvastatina. Quanto às restantes estatinas, não são conhecidos os efeitos deste polimorfismo [15].

Num outro estudo desenvolvido por Couvert *et al.*, cujo objectivo era estudar o efeito dos polimorfismos 521T>C, 388A>G e 463C>A do gene *SLCO1B1* na resposta à terapêutica com 80 mg/dia de fluvastatina, durante dois meses em indivíduos idosos com hipercolesterolemia, verificou-se uma ligeira tendência para uma menor diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol total e de colesterol LDL (LDL-C – “*Low Density Lipoprotein Cholesterol*”) após o tratamento em indivíduos portadores do alelo 521C, não se verificando no entanto significância estatística ($P = 0,06$ e $P = 0,17$, respectivamente). Por outro lado, verificou-se uma associação entre o alelo 388G e um baixo nível de LDL-C após os dois meses de tratamento com fluvastatina ($P = 0,03$), contudo, estes dados não foram confirmados quando expressos sob a forma de percentagem de redução dos níveis de LDL-C após tratamento ($P = 0,19$). No caso do SNP 463C>A, Couvert *et al.* observaram uma associação significativa entre os diferentes genótipos e os níveis plasmáticos e percentagem de redução de LDL-C após tratamento ($P = 0,0005$ e $P = 0,005$, respectivamente). Como se pode verificar pela tabela III, os indivíduos homocigotas 463CC apresentaram maiores níveis plasmáticos de LDL-C após tratamento que os indivíduos heterocigotas e homocigotas 463AA (138mg/dL, 126 mg/dL e 115 mg/dL, respectivamente). Consequentemente, a percentagem de redução de LDL-C após tratamento mostrou ser menos elevada nos indivíduos homocigotas 463CC que nos indivíduos heterocigotas e homocigotas 463AA (-31,5%, -36,2% e -41%, respectivamente). Em relação ao colesterol total, os autores também verificaram uma associação significativa entre os diferentes

	<i>SLCO1B1</i> c.521T>C genotype			Normal dose range*
	TT	TC	CC	
Simvastatin	80 mg	40 mg	20 mg	5–80 mg/day
Pitavastatin	4 mg	2 mg	1 mg	1–4 mg/day
Atorvastatin	80 mg	40 mg	20 mg	10–80 mg/day
Pravastatin	80 mg	40 mg	40 mg	10–80 mg/day
Rosuvastatin	40 mg	20 mg	20 mg	5–40 mg/day
Fluvastatin	80 mg	80 mg	80 mg	20–80 mg/day

FIGURA 10 – DOSES MÁXIMAS RECOMENDADAS DE CADA ESTATINA PARA ADULTOS CAUCASIANOS DE ACORDO COM O GENÓTIPO *SLCO1B1* 521T>C. A terapêutica com estatinas deve ser iniciada com a dose recomendada pelo fabricante ou pela metade da dose máxima recomendada. A dose deve ser titulada até à dose mínima efectiva ou até à dose máxima sugerida com base na resposta lipídica e na tolerabilidade, e a estatina deve ser alterada ou interrompida, se necessário. Outros factores que afectam a farmacocinética ou o risco de miopatia da estatina devem ser tidos em conta na selecção de uma estatina e sua dose para um doente individual (fármacos que interagem, doenças concomitantes, idade, etc) [15].

* Baseado nas doses máximas aprovadas pela US Food and Drug Administration (FDA); doses máximas mais baixas podem ser aplicadas em alguns países [15].

genótipos e os níveis plasmáticos e percentagem de redução após tratamento ($P = 0,001$ e $P = 0,006$, respectivamente), como se pode verificar pela análise da tabela III [24].

TABELA III – VALORES DE COLESTEROL TOTAL E LDL-C EM FUNÇÃO DOS GÊNOTIPOS DO POLIMORFISMO 463C>A ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO DE DOIS MESES COM 80 MG/DIA DE FLUVASTATINA [24].

Genótipo 463C>A	Número de indivíduos (%)	Antes do Tratamento (mg/dL)		Após o Tratamento (mg/dL)		Alteração (%)	
		CT	LDL-C	CT	LDL-C	CT	LDL-C
CC	294 (70)	285 ± 33	203 ± 29	215 ± 37	138 ± 34	-24,2 ± 12,8	-31,5 ± 16,4
CA	111 (26)	283 ± 32	200 ± 28	204 ± 32	126 ± 29	-27,7 ± 12,0	-36,2 ± 15,5
AA	15 (4)	277 ± 39	197 ± 35	188 ± 39	115 ± 33	-32,0 ± 12,7	-41,0 ± 14,2
$P_{(ANOVA)}$		0,65	0,50	0,001	0,0005	0,006	0,005

Os valores apresentados são: média ± desvio padrão; os valores entre parêntesis representam a percentagem de indivíduos do grupo total (n=420). CT: Colesterol Total; LDL-C: Colesterol LDL

TABELA IV – ASSOCIAÇÃO ENTRE OS HAPLÓTIPOS WILD-TYPE (*1A) OU VARIANTES (*1B, *5, *14, *15) E A ALTERAÇÃO (%) NOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE COLESTEROL TOTAL E DE LDL-C APÓS DOIS MESES DE TRATAMENTO COM FLUVASTATINA [24].

Haplótipos	Número de indivíduos	Alteração (%)	
		CT	LDL-C
*1b			
*1a/*1a	137	-25,1 ± 12,40	-31,9 ± 15,68
*1a/*1b	53	-25,7 ± 12,41	-33,7 ± 15,77
*1b/*1b	9	-29,6 ± 12,39	-37,7 ± 15,72
$P_{(ANOVA)}$		0,55	0,55
*14			
*1a/*1a	137	-25,1 ± 12,28	-31,9 ± 15,56
*1a/*14	79	-28,8 ± 12,25	-37,6 ± 15,62
*14/*14	15	-32,3 ± 12,27	-41,2 ± 15,63
$P_{(ANOVA)}$		0,02	0,009
*5, *15			
*1a/*1a	137	-25,1 ± 13,10	-31,9 ± 16,84
*1a/*5 ou *15	72	-22,4 ± 13,14	-29,7 ± 16,87
*5 ou *15/*5 ou *15	5	-23,6 ± 13,19	-31,3 ± 16,93
$P_{(ANOVA)}$		0,37	0,68

Os valores apresentados são: média ± desvio padrão.

CT: Colesterol Total; LDL-C: Colesterol LDL

Neste estudo, Couvert *et al.* também analisaram a influência dos diferentes haplótipos, identificados no grupo de indivíduos que participaram no estudo (Figura 11), na resposta à terapêutica com fluvastatina, através das alterações dos níveis plasmáticos de colesterol total e de LDL-C (Tabela IV). Os resultados mostraram que o haplótipo *SLCO1B1**14 é o único que parece apresentar uma associação significativa entre os diferentes genótipos e a percentagem de redução do colesterol total ($P = 0,02$) e do LDL-C ($P = 0,009$), após tratamento [24].

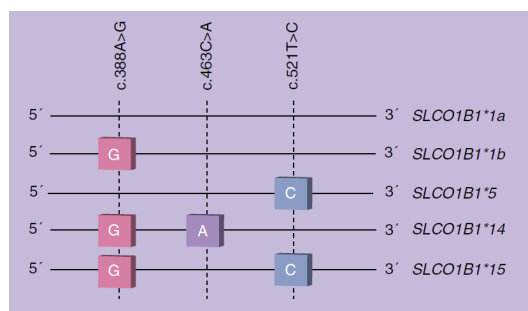


FIGURA 11 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS DIFERENTES HAPLÓTIPOS DO GENE *SLCO1B1* OBSERVADOS NO ESTUDO REALIZADO POR COUVERT *et al.* [24].

Assim, com este estudo Couvert *et al.* demonstraram que o transportador OATP1B1 poderá estar envolvido na acção farmacológica da fluvastatina uma vez que encontraram associação significativa entre o SNP 463C>A e uma resposta aumentada à fluvastatina em indivíduos idosos com hipercolesterolemia. Contudo não se verificou qualquer associação significativa entre os SNPs 521T>C e 388A>G e a resposta à fluvastatina, o que está de acordo com os resultados de Niemi, referidos anteriormente, em que estes dois SNPs não apresentaram efeitos na farmacocinética da fluvastatina [15,24].

Zhang *et al.* também estudaram o efeito do SNP 521T>C na resposta às estatinas, mas a estatina usada foi a pravastatina. Neste estudo, os investigadores apenas verificaram associação significativa ($P = 0,03$) entre o SNP 521T>C e a redução dos níveis plasmáticos de colesterol total, em que os indivíduos com o genótipo 521TC apresentaram uma menor redução que os indivíduos

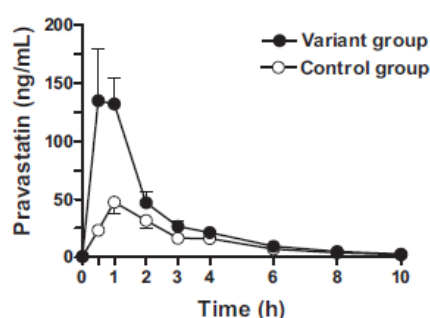


FIGURA 12 – CURVA DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE PRAVASTATINA VS TEMPO. Os valores são apresentados sob a forma de média \pm desvio padrão de 8 indivíduos com pelo menos um haplótipo variante do gene *SLCO1B1* (*15 ou *17) (●) e de 8 indivíduos controle (○) após tratamento com 40 mg/dia de pravastatina durante 3 semanas [27].

com o genótipo 521TT ($14,55 \pm 6,6\%$ e $22,4 \pm 10,3\%$, respectivamente) após a administração de 20 mg/dia de pravastatina durante 1 mês. No entanto, num estudo desenvolvido por Igel *et al.* não se verificou associação significativa entre os indivíduos que possuíam pelo menos uma variante do gene *SLCO1B1* [*15 ou *17 (variantes dos SNPs: -11187G>A, 388A>G e 521T>C)] e a resposta à pravastatina. Neste estudo, apenas se verificou uma maior predisposição dos indivíduos com pelo menos um haplótipo variante aos efeitos adversos da pravastatina, uma vez que estes indivíduos apresentaram AUC e concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de pravastatina 110% e 231%, respectivamente, maiores que os indivíduos que

não possuíam qualquer variante do gene *SLCO1B1* (Figura 12). Deste modo, para avaliar a influência destes polimorfismos na farmacocinética e farmacodinâmica da pravastatina serão necessários mais estudos, uma vez que os resultados encontrados não são coerentes [25,27].

Os possíveis efeitos dos polimorfismos nos genes de outros transportadores de influxo, como o OATP2B1, na resposta às estatinas têm sido pouco investigados e futuramente poderão ser alvo de mais estudos [28]. Para além disso, também serão precisos mais estudos que relacionem outros grupos farmacológicos com polimorfismos nos genes dos transportadores de influxo, pois durante a pesquisa bibliográfica apenas foram encontrados estudos com estatinas.

5.2. GENES QUE CODIFICAM ALVOS TERAPÊUTICOS DOS FÁRMACOS

A HMG-CoA redutase, como já foi referido anteriormente, é o alvo terapêutico das estatinas, pois estas exercem o seu principal efeito através da inibição competitiva desta enzima [3,10,11,17]. Por isso, prevê-se que determinados polimorfismos no gene desta enzima possam influenciar a resposta à terapêutica com estatinas.

Medina *et al.* referem que o gene da HMG-CoA redutase, *HMGR*, sofre um *splicing* alternativo em que o exão 13 pode ser removido do mRNA (Figura 13).

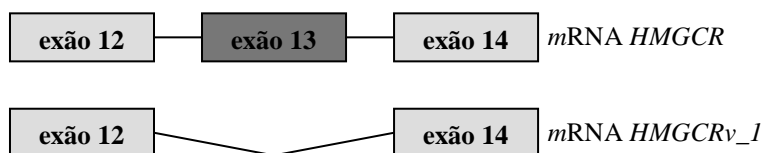
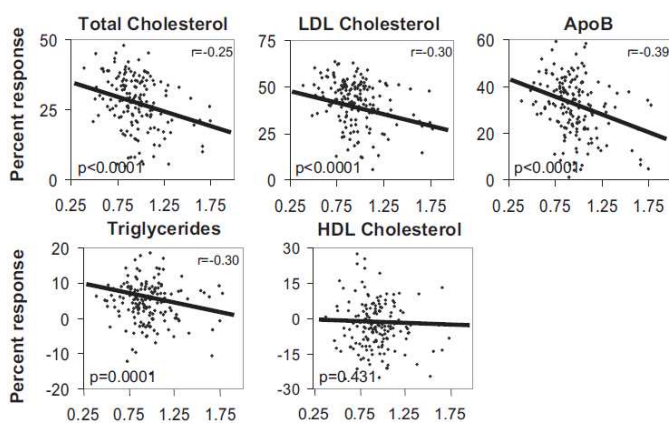


FIGURA 13 – SPLICING ALTERNATIVO DO GENE HMGR. A cadeia que não sofre *splicing* do exão 13 dá origem ao mRNA *HMGR* enquanto que a cadeia em que o exão 13 é removido origina o mRNA *HMGRv_I* [10].



HMGR alternative splicing after statin treatment
(alt. spliced/total ratio)

FIGURA 14 – ASSOCIAÇÃO ENTRE O SPLICING ALTERNATIVO DO GENE HMGR ANTES DO TRATAMENTO COM ESTATINA *in vitro* E A PERCENTAGEM DE RESPOSTA *in vivo* DO COLESTEROL TOTAL, COLESTEROL LDL, APOPROTEÍNA B (APOB), TRIGLICÉRIDOS E COLESTEROL HDL [10].

Este exão codifica parte do domínio de ligação das estatinas à enzima e, por isso, Medina *et al.* propuseram que este *splicing* alternativo pode estar relacionado com a variação interindividual na resposta ao tratamento com estatinas. Desta forma, para provar esta hipótese os investigadores desenvolveram um estudo, cujo objectivo era determinar a magnitude da influência do aumento da transcrição do gene *HMGR* que sofre *splicing* alternativo na variabilidade interindividual na resposta ao tratamento com estatinas. Assim, Medina

et al., com este estudo, verificaram uma associação significativa entre uma maior indução *in vitro* da cadeia de mRNA sem o exão 13 (mRNA *HMGCRv_1*) e uma menor redução *in vivo* do colesterol total, do LDL-C, da apoproteína B e dos triglicéridos por acção das estatinas (Figura 14) [10].

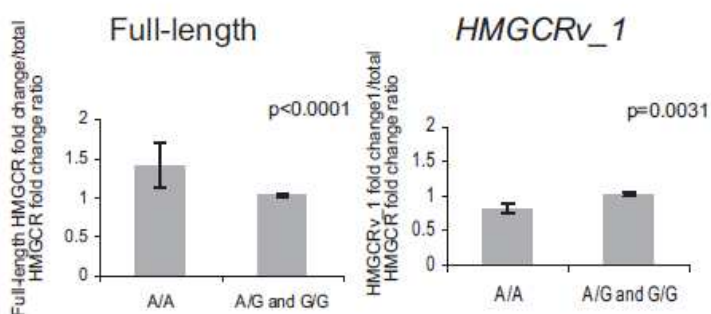


FIGURA 15 – ASSOCIAÇÃO DOS GENÓTIPOS DO SNP rs3846662 DO GENE *HMGCR* COM A EXPRESSÃO, INDUZIDA POR ESTATINAS, DAS mRNAs *HMGCR* E *HMGCRv_1* [10].

da cadeia de mRNA completa (mRNA *HMGCR*) (Figura 15) [10].

Assim, Medina *et al.* afirmam que este estudo evidencia que a variação interindividual na magnitude da expressão do mRNA *HMGCRv_1* contribui para a variabilidade na redução dos triglicéridos, do LDL-C e da apoproteína B em resposta à terapêutica com sinvastatina e que o alelo rs3846662G modula o *splicing* alternativo do exão 13 do gene *HMGCR* [10].

Num outro estudo que também envolveu o gene *HMGCR*, verificou-se uma associação significativa entre dois SNPs (SNP 12 e SNP 29) deste gene, que se encontram em elevado *linkage disequilibrium*, e uma resposta reduzida ao tratamento com pravastatina. Os resultados obtidos para os dois SNPs são muito semelhantes, o que pode ser explicado pelo elevado *linkage disequilibrium* entre estes dois locais polimórficos. Assim, para o SNP 12, os indivíduos heterozigotas apresentaram uma redução do colesterol total e do LDL-C de 32,8 mg/dL e 27,7 mg/dL, respectivamente, enquanto que, os indivíduos homozigotas para o alelo *wild-type* apresentaram reduções de 42,0 mg/dL e 34,1 mg/dL, para o colesterol total e LDL-C, respectivamente. No caso do SNP 29, os indivíduos heterozigotas apresentaram reduções de 32,5 mg/dL e 27,6 mg/dL enquanto que os indivíduos homozigotas para o alelo *wild-type* apresentaram reduções de 41,8 mg/dL e 34,0 mg/dL de colesterol total e de LDL-C, respectivamente. Em ambos os SNPs estes resultados traduzem-se em uma redução de, aproximadamente, menos 22% e 19% de resposta à pravastatina em relação ao colesterol total e ao LDL-C, respectivamente, em indivíduos heterozigotas para estes SNPs [29].

Foi também verificada uma associação entre os haplótipos H7 e H2 e uma redução da resposta ao tratamento com sinvastatina, num estudo desenvolvido por Krauss *et al.* No entanto, neste estudo, esta associação mostrou ser mais evidente em indivíduos de raça negra que em caucasianos. Estes resultados podem ser explicados pelo facto da força de associação do haplótipo H7 depender da presença do segundo haplótipo, H2, que tem uma maior prevalência nos indivíduos de raça negra que nos caucasianos [30].

Estes dados revelam que a variação genética no gene *HMGCR* pode influenciar a resposta à terapêutica com estatinas, no entanto mais estudos serão necessários para confirmar estes resultados [10,29,30].

Durante a pesquisa bibliográfica não foram encontrados estudos que relacionem genes de outros alvos terapêuticos e outros fármacos, que não as estatinas. Este facto, pode ser devido à grande importância que as estatinas têm na terapêutica antidislipidémica, pois estas constituem o grupo farmacológico de eleição no combate às dislipidémias, como já foi referido anteriormente [3,10,11,17].

5.3. GENES QUE CODIFICAM ENZIMAS DO METABOLISMO DOS FÁRMACOS

As enzimas do metabolismo dos fármacos, segundo Kajinami *et al.*, são determinantes essenciais na disposição dos fármacos administrados e mais de trinta famílias destas enzimas são conhecidas. No caso das estatinas, como já foi referido anteriormente, o CYP3A4 é a principal enzima do metabolismo da lovastatina, da sinvastatina e da atorvastatina, existindo também uma contribuição do CYP3A5. Em relação à fluvastatina, o CYP2C9 é a principal enzima do seu metabolismo, enquanto que a pravastatina parece não ser metabolizada pelas enzimas do sistema P450. De acordo com Kajinami *et al.*, a actividade do CYP3A4 pode variar 10 vezes entre diferentes grupos de indivíduos, e este grau de variação pode ser resultado de polimorfismos existentes no gene que codifica esta enzima, *CYP3A4* [15,17,31,32].

Com base nestes dados, Kajinami *et al.*, conduziram um estudo que pretendia averiguar a influência da variação genética do *CYP3A4* na resposta ao tratamento com estatinas. Assim, o estudo consistiu em analisar dois polimorfismos no gene *CYP3A4* (-290A>G e 445M>T) em 340 doentes com hipercolesterolemia que foram tratados com 10 mg/dia de atorvastatina. Os resultados obtidos pelos investigadores, permitiram verificar que o alelo variante -290G está significativamente ($P = 0,038$) associado com elevados níveis plasmáticos de LDL-C após tratamento. No entanto, em relação à percentagem de redução dos níveis de LDL-C não se verificou qualquer associação significativa. Quanto ao alelo variante 445T os investigadores verificaram uma

associação significativa com baixos níveis plasmáticos de LDL-C antes ($P = 0,032$) e depois ($P = 0,020$) do tratamento com atorvastatina. Mais uma vez não se verificou associação em relação à percentagem de redução dos níveis de LDL-C [31].

Segundo Kajinami *et al.*, inicialmente acreditava-se que o alelo variante do SNP -290A>G reduzia a transcrição genética do gene *CYP3A4*. No entanto, estudos posteriores mostraram resultados contraditórios, ou seja, mostraram que o alelo variante deste SNP aumentava, em vez de diminuir, a transcrição do gene *CYP3A4* em comparação com o alelo *wild-type*. Assim, os resultados obtidos por Kajinami *et al.*, em que o alelo variante do SNP -290A>G foi significativamente associado com elevados níveis plasmáticos de LDL-C após tratamento com atorvastatina, vão de encontro aos últimos resultados acerca da funcionalidade deste SNP, pois um aumento da transcrição do *CYP3A4* irá conduzir a um aumento da metabolização da atorvastatina, o que leva a uma menor concentração plasmática diminuindo desta forma a sua eficácia para a diminuição dos níveis plasmáticos do LDL-C [31].

Fiegenbaum *et al.* também estudaram os efeitos dos polimorfismos do gene *CYP3A4* (-392A>G) e do gene *CYP3A5* (6986A>G) na eficácia e na segurança da sinvastatina, mas não encontraram qualquer tipo de associação significativa [33].

Contudo, Kivistö *et al.* também estudaram o efeito do SNP 6986A>G do gene *CYP3A5*, que está associado a uma expressão muito baixa ou praticamente indetectável do *CYP3A5*, na resposta à terapêutica com estatinas, e verificaram que a lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina foram significativamente menos eficazes nos indivíduos portadores do alelo *wild-type* (6986A – *CYP3A5*1*) que nos indivíduos homocigotas para o alelo variante (6986G – *CYP3A5*3*) (Figura 16), o que era de esperar

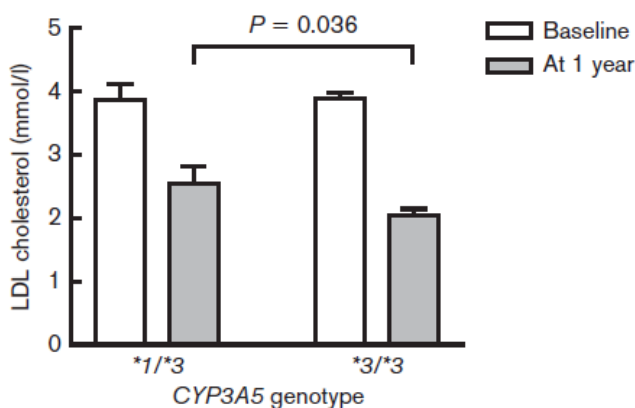


FIGURA 16 – CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DO COLESTEROL LDL APÓS 1 ANO DE TRATAMENTO COM LOVASTATINA, SINVASTATINA OU ATORVASTATINA COMPARADA COM OS NÍVEIS BASAIS (SEM ESTATINAS) POR GENÓTIPO DO *CYP3A5* [32].

uma vez que os indivíduos homocigotas *CYP3A5*3/*3* não expressam o *CYP3A5* e o metabolismo destas estatinas fica reduzido, aumentando a sua concentração e conseqüentemente a sua eficácia. Quanto à fluvastatina e à pravastatina, não se verificou qualquer associação entre a eficácia e o alelo *CYP3A5*3*, o que, mais uma vez, era previsível, pois estas estatinas não são metabolizadas por este CYP. Assim, Kivistö *et al.* afirmam que estes resultados sugerem que o gene *CYP3A5* pode ser um determinante genético nas diferenças interindividuais a algumas estatinas [32].

Um dos metabolitos da atorvastatina, a lactona deste fármaco, que é farmacologicamente inativo, segundo Riedmaier *et al.*, tem sido associado com elevada toxicidade, pois doentes tratados com atorvastatina e que revelam miopatia apresentam elevadas concentrações plasmáticas deste metabolito. A lactonização da atorvastatina, pode ocorrer através de um processo não enzimático, devido a alterações de pH, ou através de um processo enzimático, mediado pelas UDP-glucuroniltransferases (UGTs), uma família de enzimas de fase II, em que algumas destas apresentam elevado grau de polimorfismo [34].

Assim, Riedmaier *et al.* propuseram investigar o papel das UGTs e a influência dos polimorfismos genéticos do *locus UGT1A* na lactonização da atorvastatina *in vitro* [34].

Os investigadores verificaram então, que a lactonização da atorvastatina está fortemente correlacionada com a proteína UGT1A3 e com o *mRNA UGT1A3* (Figura 17), mas não com a proteína UGT1A1 ou com o seu *mRNA* [34].

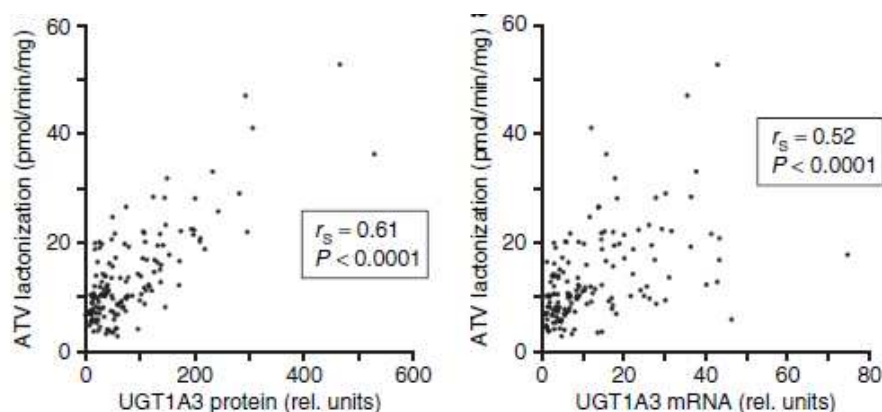


FIGURA 17 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DA LACTONIZAÇÃO DA ATORVASTATINA (ATV) E A EXPRESSÃO DA UGT1A3 NO FÍGADO HUMANO [34].

Para surpresa dos investigadores, verificou-se que o SNP *UGT1A1**28 está associado com a lactonização da atorvastatina como com a expressão da UGT1A3 (Figura 18). Os homozigotas para o alelo *UGT1A1**28 apresentaram uma menor expressão da UGT1A1, uma maior expressão da UGT1A3 (proteína e *mRNA*) e uma maior lactonização de atorvastatina em comparação com os homozigotas para o alelo *wild-type*. No entanto os investigadores mostraram que esta associação entre o SNP *UGT1A1**28, a lactonização de atorvastatina e a expressão da UGT1A3 é devido ao elevado *linkage disequilibrium* existente no *locus UGT1A* [34].

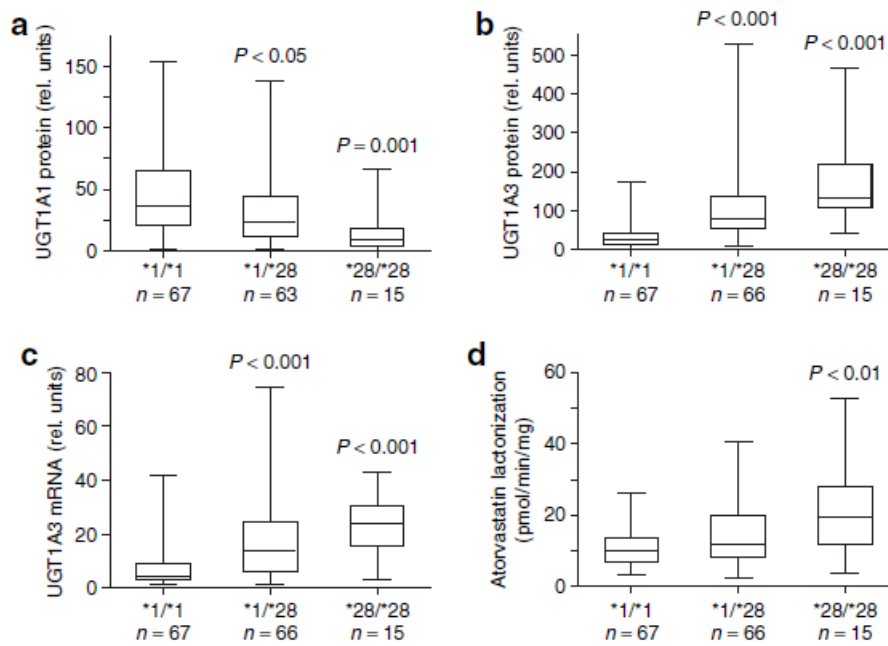


FIGURA 18 – INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO *UGT1A1*28* NOS FENÓTIPOS. Níveis de (a) proteína UGT1A1, (b) proteína UGT1A3, (c) mRNA UGT1A3 citosólico, e (d) actividade microsomal da lactonização da atorvastatina em microsomas de fígado foram calculados para os diferentes genótipos *UGT1A1*28*. A significância estatística em comparação com o genótipo *wild-type* (*1/*1) está indicada ^[34].

Riedmaier *et al.*, através de uma análise em que relacionaram o genótipo com o fenótipo, verificaram que o SNP *UGT1A3*2* apresenta uma associação significativa com o aumento do mRNA *UGT1A3* (3 e 5 vezes), de proteína UGT1A3 (3,9 e 7,3 vezes) e de lactonização da atorvastatina (1,3 e 2,0 vezes) em portadores heterozigotas e homozigotas, respectivamente (Figura 19) ^[34].

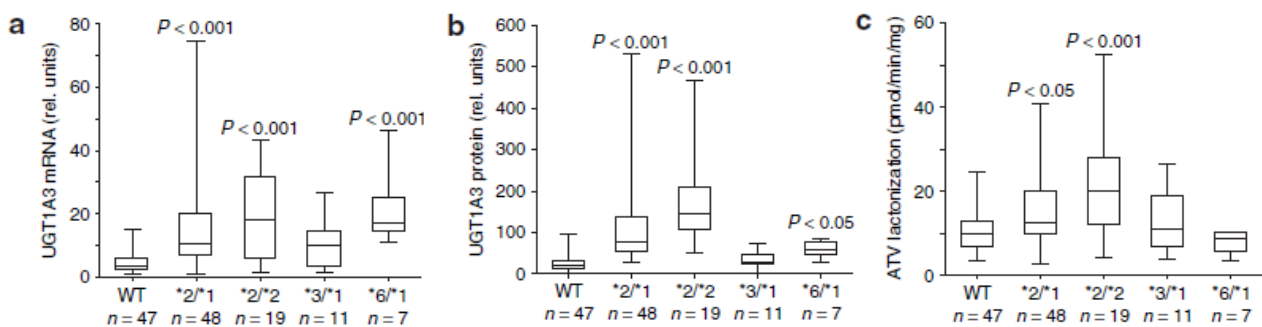


FIGURA 19 – RELAÇÃO ENTRE O GENÓTIPO E FENÓTIPO *UGT1A3* NO FÍGADO HUMANO. (a) mRNA *UGT1A3*, (b) proteína microsomal, e (c) lactonização da atorvastatina (ATV) foram calculados para os diferentes genótipos *UGT1A3*. A significância estatística em comparação com o genótipo *wild-type* (WT) está indicada ^[34].

Deste modo, para validar estes resultados *in vivo*, Riedmaier *et al.* genotiparam 56 voluntários, para o gene *UGT1A3*, que receberam uma dose de 20 mg de atorvastatina. Os investigadores realizaram então uma análise em que compararam alguns parâmetros

farmacocinéticos da atorvastatina e de alguns metabolitos com os génotipos *UGT1A3*. A razão entre as AUCs da lactona e do ácido da atorvastatina foi 42% ($P = 0,007$) e 37% ($P = 0,012$) maior nos indivíduos com o genótipo *UGT1A3**2/*2 e *UGT1A3**1/*2, respectivamente, que nos indivíduos com o genótipo *UGT1A3**1/*1. Contudo, os valores da AUC da atorvastatina e da lactona da atorvastatina não foram significativamente afectados pelos genótipos. Estes dados confirmam então que há um aumento da lactonização da atorvastatina em portadores do alelo variante *UGT1A3**2 *in vivo* [34].

Com este estudo, pode verificar-se que a lactonização da atorvastatina é catalisada enzimaticamente, *in vitro* e *in vivo*, pela *UGT1A3*. A variabilidade desta enzima é devida à presença de polimorfismos que afectam fortemente a expressão do *mRNA* e da proteína. Em particular, o alelo *UGT1A3**2 é associado com um aumento da lactonização *in vitro* e *in vivo*. Assim, estes dados sugerem que o gene *UGT1A3* é um gene candidato que pode influenciar a resposta dos indivíduos ao tratamento com atorvastatina [34].

Mais uma vez, verifica-se que o estudo da farmacogenómica na terapêutica antidiplidémica continua a ser muito mais desenvolvido no grupo farmacológico das estatinas, pois só foram encontrados estudos com este grupo de fármacos.

5.4. GENES QUE CODIFICAM TRANSPORTADORES DE EFLUXO DOS FÁRMACOS

O gene *ABCG2* codifica o transportador de efluxo *ABCG2* que é expresso na membrana apical das células epiteliais do intestino, nos hepatócitos, nas células do túbulo renal e nas células endoteliais que formam a barreira hematoencefálica [15].

A maioria das estatinas são substratos deste transportador e por esta razão e devido à sua localização, um determinado polimorfismo genético que diminua ou aumente a actividade deste transportador pode influenciar a absorção intestinal, a penetração nos tecidos e a eliminação renal e hepática destes fármacos [15].

Segundo Niemi, o SNP 421C>A reduz a actividade do transportador *ABCG2* o que se traduz num aumento das AUCs de algumas das estatinas em indivíduos com o genótipo 421AA em comparação com os indivíduos com o genótipo 421CC. Assim, os aumentos verificados são de 144% para a rosuvastatina, 111% para a lactona da sinvastatina e 72% para a atorvastatina e para a fluvastatina (Figura 8). Segundo o investigador, estes aumentos da concentração plasmática das estatinas são provavelmente devidos ao aumento da biodisponibilidade oral dos fármacos, como consequência da diminuição do efluxo intestinal das estatinas pelo transportador *ABCG2* dos indivíduos com o genótipo 421AA. Contudo, Niemi verificou que este SNP não tem qualquer efeito

significativo na farmacocinética da pravastatina e da pitavastatina. Assim, segundo o investigador, estes dados, provavelmente, traduzir-se-ão num aumento do risco de toxicidade muscular em indivíduos com o genótipo 421AA que usam rosuvastatina, atorvastatina ou fluvastatina. Quanto à sinvastatina é mais difícil de prever os efeitos deste polimorfismo, uma vez que, a farmacocinética da lactona é afectada por este SNP, mas a farmacocinética do β -hidroxiácido não ^[15].

Para além do transportador ABCG2, existem outros transportadores de efluxo que transportam as estatinas e que, por isso, a variação genética destes transportadores também pode afectar a resposta à terapêutica com estatinas. Um desses transportadores é o ABCB1, também denominado como a proteína de multiresistência aos fármacos 1 (MDR1 – “*Multidrug Resistance Protein 1*”) ou como glicoproteína-P. Este transportador de efluxo é codificado pelo gene *ABCB1* e é expresso na membrana apical das células epiteliais do intestino, nos hepatócitos e nas células do túbulo renal ^[15,33,35].

Assim, vários estudos têm sido desenvolvidos para estudar a influência de determinados SNPs do gene *ABCB1* na variabilidade da resposta à terapêutica com estatinas. Niemi, com base em outros estudos, refere que os haplótipos 1236C-2677G-3435C e 1236T-2677T-3435T do gene *ABCB1* têm efeitos na farmacocinética da atorvastatina e do β -hidroxiácido da sinvastatina. No entanto, estes efeitos têm uma menor magnitude que os efeitos do SNP 421C>A do gene *ABCG2* descrito anteriormente, pois o aumento das AUCs para os indivíduos portadores do genótipo TTT/TTT foi de apenas 55-60% em relação aos indivíduos portadores do genótipo CGC/CGC (Figura 8). Contudo, dado que os haplótipos CGC e TTT são relativamente comuns, estes podem ter alguma importância na variabilidade da farmacocinética das estatinas ao nível da população ^[15].

No estudo desenvolvido por Rodrigues *et al.*, também se estudou o efeito dos SNPs 2677G>T/A e 3435C>T do gene *ABCB1* na resposta às estatinas, mas neste estudo a associação foi entre os diferentes genótipos destes polimorfismos e os níveis plasmáticos lipídicos antes e depois do tratamento com atorvastatina. Contudo, os investigadores não chegaram a uma relação significativa entre a resposta à atorvastatina e os SNPs em estudo, e afirmam que uma das explicações para estes resultados será o tamanho da amostra utilizada ^[35].

Fiegenbaum *et al.* também realizaram um estudo para avaliar o efeito dos SNPs 1236C>T, 2677G>A/T e 3435C>T do gene *ABCB1* na eficácia e segurança da sinvastatina. Durante a realização do estudo, uma parte dos indivíduos desenvolveram reacções adversas ao medicamento (RAMs), principalmente mialgia, e não completaram o tratamento com sinvastatina até ao fim do estudo. Assim, os investigadores formaram dois grupos: o grupo RAM, que inclui os indivíduos que desenvolveram RAMs; e o grupo não-RAM, que inclui os indivíduos que não desenvolveram RAMs e concluíram o tratamento com sinvastatina até ao fim. Deste modo, Fiegenbaum *et al.* observaram, no grupo não-RAM, que os indivíduos portadores do alelo variante 1236T têm uma

maior redução dos níveis plasmáticos de colesterol total e de LDL-C, após o tratamento com sinvastatina, que os indivíduos homozigotas para o alelo 1236G [-29,0% vs -24,2% ($P = 0,042$) para o colesterol total; e -39,6% vs -33,8% ($P = 0,042$) para o LDL-C] (Tabela V). Para além disso, os investigadores verificaram também que os níveis plasmáticos de colesterol total e de LDL-C, após tratamento com sinvastatina, sofrem uma maior redução nos indivíduos portadores do alelo 2677A/T em comparação com os indivíduos homozigotas para o alelo 2677G [-29,2% vs -23,7% ($P = 0,026$) para o colesterol total; e -39,7% vs -33,8% ($P = 0,05$) para o LDL-C] (Tabela V) [33].

TABELA V – MÉDIA DA ALTERAÇÃO (%) DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LÍPIDOS E LIPOPROTEÍNAS APÓS TRATAMENTO COM SINVASTATINA DE ACORDO COM OS GENÓTIPOS DOS POLIMORFISMOS DO GENE ABCBI [33].

SNP	Genótipos			Valor P	
	11	12	22	ANOVA	11 × (12 + 22)*
1236C>T	CC (n=28)	CT (n=48)	TT (n=21)		
Colesterol Total	-24,2 ± 13,3	-28,6 ± 14,1	-29,8 ± 14,0	0,128	0,042
LDL-C	-33,8 ± 16,4	-38,6 ± 18,4	-41,9 ± 16,0	0,118	0,042
HDL-C	4,5 ± 25,3	5,7 ± 25,9	2,5 ± 24,8	0,988	0,957
Triglicéridos	-6,3 ± 29,7	-5,4 ± 39,0	3,3 ± 4,3	0,591	0,927
2677G>A/T	GG (n=29)	G nãoG (n=40)	nãoG nãoG (n=28)		
Colesterol Total	-23,7 ± 13,8	-28,3 ± 14,5	-30,6 ± 12,6	0,083	0,026
LDL-C	-33,8 ± 15,8	-37,6 ± 19,6	-42,3 ± 15,0	0,124	0,050
HDL-C	6,2 ± 24,9	2,7 ± 26,1	5,8 ± 25,1	0,607	0,586
Triglicéridos	-0,6 ± 36,9	-4,6 ± 36,2	-5,9 ± 38,1	0,737	0,454
3435C>T	CC (n=20)	CT (n=45)	TT (n=32)		
Colesterol Total	-23,7 ± 14,7	-26,8 ± 14,4	-31,2 ± 12,1	0,151	0,89
LDL-C	-35,3 ± 16,8	-35,6 ± 18,8	-44,9 ± 14,9	0,215	0,289
HDL-C	9,9 ± 32,5	1,1 ± 21,7	6,2 ± 24,7	0,317	0,290
Triglicéridos	-0,7 ± 34,6	-1,9 ± 38,0	-8,1 ± 36,7	0,687	0,560

Valores expressos como média ± desvio padrão

* Portadores do alelo T versus CC para SNP 1236C>T; Portadores do alelo não-G versus GG para SNP 2677G>A/T; Portadores do alelo T versus CC para SNP 3435C>T.

Neste estudo, analisou-se também o efeito dos haplótipos do gene *ABCB1* na redução dos níveis plasmáticos de colesterol total e de LDL-C em resposta à terapêutica com sinvastatina, comparando os indivíduos portadores do haplótipo 1236T-2677nãoG-3435T versus os indivíduos que não possuem este haplótipo. Fiegenbaum *et al.* verificaram então, que os portadores do haplótipo 1236T-2677nãoG-3435T apresentaram maiores reduções, de ambos os parâmetros lipídicos analisados, em relação aos indivíduos que não possuem este haplótipo [-29,7% vs -23,6% ($P = 0,012$) para o colesterol total; e -40,1% vs -33,9% ($P = 0,036$) para o LDL-C] [33].

Por fim, os investigadores analisaram as diferenças das frequências alélicas e genotípicas para os diferentes SNPs do gene *ABCB1* entre os dois grupos de indivíduos: grupo RAM e grupo não-RAM. Assim, verificaram que no grupo RAM não existiam indivíduos homozigotas para os alelos 1236T, 2677nãoG e 3435T e que as frequências genotípicas do SNP 3435C>T diferem estatisticamente entre o grupo RAM e o grupo não-RAM ($P = 0,04$). Quanto à comparação das frequências alélicas, entre os dois grupos, os investigadores verificaram que os alelos 1236T,

2677nãog e 3435T são menos frequentes no grupo RAM que no grupo não-RAM ($P < 0,05$) e, para além disso, verificaram também que a frequência do haplótipo 1236T-2677nãog-3435T é menor no grupo RAM (20%) que no grupo não-RAM (41,4%) ($P = 0,027$)^[33].

Assim, Fiegenbaum *et al.*, através dos dados apresentados, afirmam que a evidência da existência de associação entre a variação genética do gene *ABCB1* e a eficácia da terapêutica com estatinas é reforçada. Neste estudo verificou-se também uma relação entre os genótipos *ABCB1* e a ocorrência de mialgia após tratamento com sinvastatina. No entanto, como este foi o primeiro estudo a descrever a associação entre a variação genética do gene *ABCB1* e a segurança no tratamento com sinvastatina, os investigadores afirmam que são necessários mais estudos para confirmar esta associação^[33].

Mutações nos genes *ABCG5* e *ABCG8*, que codificam os transportadores de efluxo *ABCG5* e *ABCG8*, respectivamente, têm sido identificadas como causas de sitosterolémia, um raro erro inato no metabolismo caracterizado por elevados níveis plasmáticos de fitoesteróis devido a uma hiperabsorção e a uma diminuição na secreção biliar destes esteróis. Estas alterações levam então a uma diminuição da biossíntese de colesterol nos hepatócitos, levando à possibilidade de que a variação interindividual na concentração plasmática de colesterol, e possivelmente a resposta ao tratamento com estatinas, seja, em parte, devido à variação nos genes *ABCG5* e *ABCG8*^[36].

Deste modo Kajinami *et al.* analisaram cinco SNPs dos genes *ABCG5* e *ABCG8* – 604Q>E, 19D>H, 54Y>C, 400T>K e 632A>V – em 338 doentes com hipercolesterolémia tratados com 10 mg/dia de atorvastatina de forma a estudarem como é que a variação genética nestes genes pode influenciar a resposta dos lípidos plasmáticos ao tratamento com estatinas^[36].

De todos os polimorfismos analisados, apenas o SNP 19D>H foi significativamente associado com os níveis plasmáticos de lípidos em resposta ao tratamento com atorvastatina. Os indivíduos portadores do alelo variante do SNP 19D>H (DH e HH) apresentaram níveis plasmáticos de LDL-C após tratamento, significativamente menores que os indivíduos homocigotas para o alelo *wild-type* (DD) (112 mg/dL vs 119 mg/dL, $P = 0,028$). Para além disso, os investigadores verificaram que a percentagem de redução dos níveis plasmáticos de LDL-C nos indivíduos portadores do alelo variante foi significativamente maior que nos indivíduos homocigotas para o alelo *wild-type* (39,7% vs 36,2%, $P = 0,036$). Contudo, para os níveis plasmáticos de colesterol total e respectiva percentagem de redução os investigadores não observaram nenhuma associação significativa com o SNP 19D>H^[36].

Deste modo, os resultados sugerem que, em doentes com hipercolesterolémia, o alelo variante do SNP 19D>H do gene *ABCG8* está associado a uma maior redução dos níveis plasmáticos de LDL-C em resposta à terapêutica com atorvastatina^[36].

Neste grupo de genes, também se verificou, através da pesquisa bibliográfica, que o estudo da farmacogenômica nos grupos farmacológicos, para além das estatinas, está pouco desenvolvido, pois só foram encontrados estudos que relacionam a resposta às estatinas com os polimorfismos dos genes dos transportadores de efluxo. Para além disso, também serão necessários mais estudos para comprovar os resultados encontrados, tal como referem os próprios autores, e para encontrar outros polimorfismos que influenciem a resposta à terapêutica antidislipidêmica.

5.5. GENES QUE CODIFICAM PROTEÍNAS RELACIONADAS COM O TRANSPORTE PLASMÁTICO DE LÍPIDOS

A apoproteína E tem um papel essencial no metabolismo do colesterol e dos triglicéridos. Esta apoproteína é um dos principais constituintes proteicos dos quilomicrons, das VLDL e das HDL. Nestas lipoproteínas, a apoproteína E serve como ligando para a absorção hepática destas pelo receptor das LDL e pela LRP. O gene que codifica esta apoproteína, *APOE*, é polimórfico e existem três alelos ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$) que codificam as três principais isoformas da apoproteína E (E2, E3 e E4, respectivamente). As diferenças entre estas isoformas estão relacionadas com a afinidade das lipoproteínas para os receptores das LDL e para a LRP. Assim, a variação no gene *APOE* está associado a alterações no metabolismo das lipoproteínas, levando à acumulação de lipoproteínas ricas em colesterol de baixa densidade no plasma^[37,38].

Com base nestes dados, Ordovas *et al.* desenvolveram um estudo onde procuraram determinar o efeito dos diferentes alelos da apoproteína E na redução dos níveis de colesterol LDL em resposta à terapêutica com pravastatina. Os investigadores, verificaram então, que os indivíduos com o alelo *APOE** $\epsilon 2$ (*APOE** $\epsilon 2/\epsilon 3$ e *APOE** $\epsilon 2/\epsilon 2$) apresentaram significativamente ($P = 0,04$) maiores reduções dos níveis de LDL-C (36%), que os indivíduos com o alelo *APOE** $\epsilon 3$ (*APOE** $\epsilon 3/\epsilon 3$) (27%), ou mesmo que os que possuem o alelo *APOE** $\epsilon 4$ (*APOE** $\epsilon 4/\epsilon 3$ e *APOE** $\epsilon 4/\epsilon 4$) (26%), após tratamento com 40 mg/dia de pravastatina durante 12 meses. Os autores realizaram também uma meta-análise utilizando os dados deste estudo e de outros 4 estudos publicados anteriormente, resultando numa amostra de 625 indivíduos. Esta análise veio comprovar os resultados obtidos anteriormente^[37].

Um outro estudo, desenvolvido por Pedro-Botet *et al.* em que os participantes foram divididos de acordo com o sexo e receberam 10mg/dia de atorvastatina, também demonstrou que os indivíduos que possuem o alelo *APOE** $\epsilon 2$ apresentam uma maior resposta significativa ($P = 0,01$) à terapêutica com atorvastatina que os indivíduos que possuem o alelo *APOE** $\epsilon 3$ e o alelo *APOE** $\epsilon 4$. No entanto, neste estudo, estas diferenças apenas foram verificadas no grupo dos homens e não no

grupo das mulheres. Desta forma, os autores afirmam que o *locus* do gene *APOE* pode ser utilizado para prever a resposta dos níveis plasmáticos de LDL-C à terapêutica com atorvastatina em homens, mas não em mulheres. Este facto sugere que existe uma influência directa do género do indivíduo na resposta à terapêutica, embora ainda não tenha sido proposta uma justificação para este resultado [38].

Fiegenbaum *et al.* também realizaram um estudo em que relacionaram os diferentes alelos do gene *APOE* e a resposta à terapêutica com sinvastatina. Porém, não foram encontrados resultados significativos, sendo que, os investigadores não verificaram diferenças na resposta à terapêutica com sinvastatina entre os grupos de indivíduos que possuíam os diferentes alelos do gene *APOE* [3].

No mesmo estudo, também se analisou a influência dos polimorfismos dos genes que codificam a CETP e a HL – *CETP* e *HL*, respectivamente – na resposta à terapêutica com sinvastatina, pois estes são dois genes que codificam proteínas importantes na homeostase lipídica. Os polimorfismos analisados foram: *TaqIB*, no gene *CETP*, e -250G>A, no gene *HL* [3].

Após a terapêutica com sinvastatina, os indivíduos homocigotas B2/B2 para o SNP *TaqIB* apresentaram um maior aumento significativo ($P = 0,03$) dos níveis plasmáticos de HDL-C (14,1%) em relação aos indivíduos B1/B2 e B1/B1 (1,7% e 1,3%, respectivamente). Contudo, em relação aos níveis plasmáticos de colesterol total, LDL-C e triglicéridos não se verificou nenhum tipo de influência deste SNP. Quanto ao SNP -250G>A, do gene *HL*, também não se verificou qualquer influência significativa em nenhum dos parâmetros lipídicos analisados após a terapêutica [3].

Deste modo, os resultados obtidos neste estudo sugerem que o polimorfismo *CETP TaqIB* modula os efeitos da terapêutica com sinvastatina nas concentrações plasmáticas de HDL-C, o que, segundo os autores, vai de encontro aos resultados obtidos em outros estudos, em que este polimorfismo, em doentes tratados com estatinas, tem sido associado a uma variação na redução do risco de eventos cardiovasculares, regressão de lesões angiográficas e a um variável aumento dos níveis plasmáticos de HDL-C. No entanto, os mecanismos por trás do efeito deste polimorfismo e das associações observadas não estão claramente esclarecidos. Segundo os autores, uma vez que a variante *TaqIB* está localizada no intrão 1 do gene, é improvável que este polimorfismo constitua uma mutação funcional. Em vez disso, Fiegenbaum *et al.* sugerem que as associações observadas podem reflectir o *linkage disequilibrium* entre o polimorfismo descrito e outros SNPs funcionais. Pois, como já foi referido anteriormente, a CETP é a proteína responsável pela transferência do colesterol esterificado das HDL para as VLDL, IDL, LDL e para os remanescentes dos quilomicrons, e uma mutação funcional no gene desta proteína poderia levar a uma diminuição deste transporte de colesterol, aumentando os níveis plasmáticos de HDL-C [3,11,12,17].

De acordo com Liu *et al.* as apoproteínas A-I, C-III, A-IV e A-V são componentes chave na modulação do metabolismo das lipoproteínas. Deste modo, desenvolveram, pela primeira vez, um estudo para investigar a relação da variação genética do *cluster* de genes *APOA1/C3/A4/A5* com a resposta lipídica ao tratamento com fenofibrato [2].

Assim, neste estudo foram examinados 18 SNPs do *cluster* de genes *APOA1/C3/A4/A5*, onde foi então verificado pelos investigadores que os alelos menos frequentes dos SNPs *APOA5_S19W*, *APOA4_N147S*, *APOC3_G34G*, e *APOC3_3U386* estão associados significativamente ($P = 0,018 - 0,0004$) a um aumento da resposta dos triglicéridos ao tratamento com fenofibrato. A associação mais pronunciada foi observada para o SNP *APOA5_S19W* ($P = 0,0004$). Quanto ao alelo menos frequente do SNP *APOC3_M482*, ao contrário dos outros SNPs, foi associado significativamente ($P = 0,026$) a uma diminuição da resposta dos triglicéridos ao tratamento com fenofibrato. Para além disso, os investigadores, verificaram também que o SNP *APOA5_S19W* está significativamente ($P = 0,002$) associado com a resposta dos níveis de HDL ao tratamento com fenofibrato, onde o alelo menos frequente possui uma resposta reduzida dos níveis de HDL [2].

Com estes resultados, Liu *et al.* afirmam que o *cluster* de genes *APOA1/C3/A4/A5* poderá estar associado à resposta lipídica ao tratamento com fenofibrato, sugerindo que a variação genética deste *cluster* pode ser útil para ajustar a terapêutica antidislipidémica. No entanto, tal como referem os autores, existem poucos estudos de farmacogenómica em que se utilize como terapêutica antidislipidémica os fibratos e, por isso, é difícil chegar a uma conclusão sem que mais estudos nesta área sejam realizados [2].

Mais uma vez se verifica que o estudo da farmacogenómica na terapêutica antidislipidémica está muito mais desenvolvido no grupo farmacológico das estatinas, tal como afirmam Liu *et al.* pois as estatinas são a terapêutica de primeira linha no tratamento das dislipidémias [2,11,17].

5.6. GENES QUE CODIFICAM FACTORES DE REGULAÇÃO DA TRANSCRIÇÃO

Fiegenbaum *et al.* referem que a via SREBP-SCAP controla a homeostasia do colesterol celular. Os SREBPs são uma família de factores de transcrição activados pela SCAP quando os níveis de colesterol celular são baixos. Assim, como as estatinas inibem a síntese de colesterol celular, Fiegenbaum *et al.* decidiram realizar um estudo para investigar como é que determinados polimorfismos dos genes que codificam o SREBP-1a, o SREBP-2 e a SCAP (*SREBP-1a*, *SREBP-2* e *SCAP*, respectivamente) influenciam a resposta hipolipemiante ao tratamento com sinvastatina [39].

Desta forma, Fiegenbaum *et al.* verificaram que os polimorfismos dos genes *SREBP-1a* e *SREBP-2* não estão associados significativamente com as alterações dos níveis plasmáticos lipídicos após tratamento com sinvastatina, como se pode verificar pela tabela VI [39].

TABELA VI – ASSOCIAÇÃO ENTRE OS GENÓTIPOS *SREBP-1a*, *SREBP-2* E *SCAP* E AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE LÍPIDOS [39].

Genótipos	N	Alteração (%)			
		CT	LDL-C	HDL-C	TG ^a
<i>SCAP 2386A>G</i>					
AA	24	-22,1 (13,8)	-33,5 (16,9)	5,2 (21,3)	8,7 (33,0)
AG	55	-29,6 (14,5)	-39,6 (17,2)	2,6 (28,5)	-9,4 (38,0)
GG	20	-29,7 (9,9)	-39,7 (18,0)	7,5 (20,5)	-3,3 (32,8)
P_{ANOVA}^b		0,028	0,230	0,696	0,019
$P_{(AA \times AG + GG)}^c$		0,007	0,088	0,818	0,016
<i>SREBP-1a -36del>G</i>					
del/del	27	-26,2 (14,5)	-36,2 (19,4)	10,7 (21,3)	-9,0 (35,4)
del/G	45	-29,9 (13,6)	-39,7 (15,7)	-0,5 (28,5)	-8,3 (34,1)
G/G	26	-25,1 (13,2)	-37,1 (18,2)	7,8 (19,8)	8,2 (39,6)
<i>P</i>		0,134	0,560	0,117	0,104
<i>SREBP-2 1784A>G</i>					
AA + AG	48	-28,6 (12,4)	-40,0 (16,2)	3,3 (25,6)	-3,9 (33,3)
GG	51	-29,9 (15,1)	-36,4 (18,2)	5,0 (25,3)	-3,8 (39,3)
<i>P</i>		0,605	0,984	1,000	0,545

CT = colesterol total; LDL-C = colesterol LDL; HDL-C = colesterol HDL; TG = triglicéridos.

Todos os dados são expressos como média (desvio padrão).

a Média não corrigida, testes realizados em valores log-transformados.

b Modelo co-dominante.

c Modelo dominante

Contudo, os dados obtidos pelos investigadores demonstraram uma interação significativa entre os genótipos *SCAP 2386A>G* e o tratamento com sinvastatina. Como se pode observar na tabela VI, a diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol total foi significativamente maior ($P = 0,007$) nos indivíduos portadores do alelo 2386G (-29,7% e -29,6% para os genótipos GG e AG, respectivamente) do que nos indivíduos homocigotas para o alelo 2386A (-22,1%). Também se verificou uma associação significativa com a resposta dos níveis de triglicéridos, sendo que os indivíduos portadores do alelo 2386G apresentaram diminuições de, em média, 7,9%, enquanto que nos homocigotas para o alelo 2386A se observou um aumento de 8,7% ($P = 0,016$) [39].

Após a obtenção dos dados, os investigadores calcularam a média da redução do colesterol total e, arbitrariamente, dividiram os participantes em dois grupos (Figura 20).

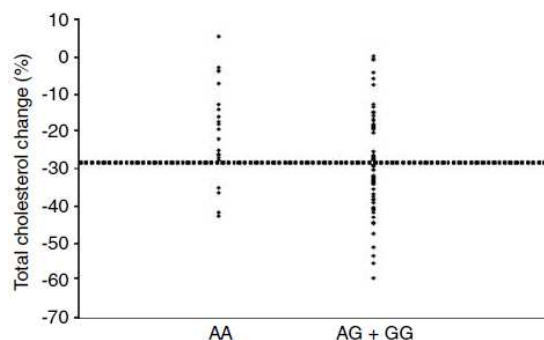


FIGURA 20 – ALTERAÇÃO DO COLESTEROL TOTAL (%) APÓS TRATAMENTO COM SINVASTATINA EM INDIVÍDUOS COM DIFERENTES GENÓTIPOS *SCAP*. A linha horizontal representa a média da alteração do colesterol total em todos os indivíduos participantes no estudo (-27,8%). $P = 0,009$ [39].

Curiosamente verificou-se que 61,3% dos portadores do alelo 2386G apresentaram uma maior redução que a média, enquanto que nos homozigotas para o alelo 2386A, apenas 29,2% alcançaram estes valores ($P = 0,009$)^[39].

Estes resultados, sugerem, segundo os autores, que o polimorfismo *SCAP* 2386A>G está associado com a resposta dos triglicéridos e do colesterol total ao tratamento com sinvastatina, pois os indivíduos portadores do alelo 2386G têm uma melhor resposta ao tratamento que os indivíduos homozigotas para o alelo 2386A nestes dois parâmetros lipídicos. Uma explicação para estes resultados pode ser o facto deste polimorfismo resultar numa alteração funcional na interacção *SCAP-SREBP* e consequentemente levar a uma diminuição da síntese de triglicéridos e de colesterol quando os níveis destes são diminuídos pela acção da sinvastatina^[39].

O estudo da influência dos polimorfismos, em genes de factores de transcrição, na resposta aos fármacos antilipidémicos ainda está pouco desenvolvido, pois durante a pesquisa bibliográfica apenas foi encontrado um estudo acerca dos genes dos SREBPs. No entanto, no futuro os genes dos factores de transcrição poderão vir a ser um alvo de estudo importante na farmacogenómica da terapêutica antilipidémica, pois, por exemplo, os factores de transcrição *Liver X Receptor* (LXR) e *Farnesoid X Receptor* (FXR) desempenham um papel importante na regulação dos níveis de colesterol e de ácidos biliares (principais metabolitos do colesterol) quando estes se encontram em elevadas concentrações. Por estas razões, estes factores de transcrição já são alvos de estudos para o desenvolvimento de novos fármacos antilipidémicos e os polimorfismos dos seus genes podem vir a ser importantes para o desenvolvimento do estudo da farmacogenómica na terapêutica antilipidémica^[40,41].

6. CONCLUSÃO

A farmacogenómica apresenta-se como uma área fundamental no combate às doenças cardiovasculares. Claramente aceite pela comunidade científica, os polimorfismos presentes nos genes apresentam-se como elementos chave na relação dos factores genéticos individuais com a eficácia dos fármacos antidiislipidémicos.

A presença de determinados polimorfismos podem ajudar a prever a resposta de um indivíduo à terapêutica antidiislipidémica, aumentando assim tanto a sua eficácia como a sua segurança, e levando à possibilidade de prever e evitar possíveis falhas terapêuticas ou até mesmo reacções adversas graves.

No entanto, ao longo deste trabalho, apesar de se ter verificado que já existem muitos estudos que apontam para a influência de alguns polimorfismos na resposta à terapêutica, existem alguns que ao analisarem o mesmo polimorfismo apresentam dados que não confirmam os resultados dos estudos anteriores.

Como também se observou, a maioria dos estudos realizados cingem-se às estatinas, que, devido à sua grande eficácia comprovada, são definidas como os fármacos de primeira linha no tratamento das dislipidémias. Este facto deixou os restantes fármacos antidiislipidémicos para um plano secundário.

Assim, além de ser necessária a realização de novos estudos de forma a colmatar estas limitações, torna-se indispensável abrir o espectro dos mesmos a novos fármacos.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1]. Pinto, A.M. (Coord.). *Fisiopatologia – Fundamentos e Aplicações*. Editora LIDEL, 2007. Capítulo 22: 355-386.
- [2]. Liu, Y.; Ordovas, J.M.; Gao, G.; Province, M.; Straka, R.J.; Tsai, M.Y.; Chao-Qiang Lai, Kui Zhang, Borecki, I.; Hixson, J.E.; Allison, D.B. & Arnett, D.K. Pharmacogenetic association of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and lipid responses to fenofibrate: the Genetics of Lipid-Lowering Drugs and Diet Network study. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2009, 19: 161–169.
- [3]. Fiegenbaum, M.; Silveira, F.R.; Van der Sand, C.R.; Van der Sand, L.C.; Ferreira, M.E.W.; Pires, R.C. & Hutz, M.H. Pharmacogenetic study of apolipoprotein E, cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase genes and simvastatin therapy in Brazilian subjects. *Clinica Chimica Acta*. 2005, 362: 182–188.
- [4]. Direcção-Geral da Saúde (Ed.). *Ganhos de Saúde em Portugal: ponto de situação*. Relatório do Director Geral e Alto Comissário da Saúde. Lisboa, Direcção-Geral da Saúde, 2002. 208 pp.
- [5]. Direcção-Geral da Saúde (Ed.). *Plano Nacional de Saúde 2004-2010: mais saúde para todos*. Lisboa, Direcção-Geral da Saúde, 2004. Vol. II - Orientações estratégicas, 216 pp.
- [6]. Instituto Nacional de Estatística: <http://www.ine.pt>. Acedido a 16 de Maio 2010.
- [7]. Direcção-Geral da Saúde (Ed.). Actualização do Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares. Ministério da Saúde. Circular Normativa Nº: 03/DSPCS de 06 de Fevereiro de 2006.
- [8]. Organização Mundial de Saúde: <http://www.who.int>. Data and Statistics. Mortality and Health Status. Causes of Death. Acedido a 19 de Maio de 2010.
- [9]. Lemos, S. Dislipidémias e Risco de Doença Cardiovascular. *Clube Rei do Coração*, Nº 3. Fundação Portuguesa de Cardiologia. 8 pp.
- [10]. Medina, M.W.; Gao, M.S.; Ruan, W.; Rotter, J.I. & Krauss, R.M. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase is associated with Plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. *Circulation*. 2008, 118: 355-362.
- [11]. Katzung, B.G. (Ed.). *Farmacologia Básica e Clínica*. Editora McGraw-Hill, 2007, 10ª Edição. Capítulo 35: 503-514.

- [12]. Hoffmann, M.M.; Winkelmann, B.R.; Wieland, H. & März, W. The significance of genetic polymorphisms in modulating the response to lipid-lowering drugs. *Pharmacogenomics*. 2001; **2**:107-121.
- [13]. Committee for Proprietary Medicinal Products. Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics. European Medicines Agency, 2002. 7 pp.
- [14]. Knouff, C.W.; Lim, N.; Song, K.; Yuan, X.; Walker, M.C.; Townsend, R.; Waeber, G.; Matthews, P.M., Vollenweidere, P.; Waterwortha, D.M. & Mooser, V. Pharmacological effects of lipid-lowering drugs recapitulate with a larger amplitude the phenotypic effects of common variants within their target genes. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2008; **18**:1051-1057.
- [15]. Niemi, M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Nature*. 2009; **87**:130-133.
- [16]. Rosendo, A.B.; Dal-Pizzol, F.; Fiegenbaum, M. & Almeida, S. Farmacogenética e efeito antiinflamatório dos inibidores da HMG-CoA redutase. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007, 51: 520-525.
- [17]. Brunton, L.L.; Lazo, J.S. & Parker, K.L. (Eds.). *Goodman & Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Editora McGraw-Hill, 2006, 11ª Edição. Capítulo 35: 933-966.
- [18]. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Ed.). *Prontuário Terapêutico – 8*, Ministério da Saúde, 2009. pp: 209-219.
- [19]. Endo, A.; Kuroda, M. & Tsujita, Y. ML-236A, ML-236B, AND ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *The Journal of Antibiotics*. 1976, 29: 1346-1348.
- [20]. Goldstein, L.J. & Brown S.M. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annual Review of Biochemistry*. 1977, 46: 897-930.
- [21]. Alberts, A.W.; Chen, J.; Kuron, G.; Hunt, V.; Huff, J.; Hoffman, C.; Rothrock, J.; Lopez, M.; Joshua, H.; Harris, E.; Patchett, A.; Monaghan, R.; Currie, S.; Stapley, E.; Albers-Schonberg, G.; Hensen, O.; Hirshfield, J.; Hoogsteen, K.; Liesch, J. & Springer, J. Mevinolin: A highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1980, 77: 3957-3961.
- [22]. Thorp, J.M. & Warning W.S. Modification of metabolism and distribution of lipids by ethyl chlorophenoxyidobutyrate. *Nature*. 1962, 194: 948-949.
- [23]. Ordovas, J.M. Pharmacogenetics of lipid diseases. *Human Genomics*. 2004, 1: 111-125.
- [24]. Couvert, P.; Giral, P.; Dejager, S.; Gu, J.; Huby, T.; Chapman, M.J.; Bruckert, E. & Carrié, A. Association between a frequent allele of the gene encoding OATP1B1 and

- enhanced LDL-lowering response to fluvastatin therapy. *The Pharmacogenomics Journal*. 2005, 5: 359–364.
- [25]. Zhang, W.; Chen, B.; Ozdemir, V.; He, Y.; Zhou, G.; Peng, D.; Deng, S.; Xie, Q.; Xie, W.; Xu, L.; Wang, L.; Fan, L.; Wang, A. & Zhou, H. SLCO1B1 521T,C functional genetic polymorphism and lipid-lowering efficacy of multiple-dose pravastatin in Chinese coronary heart disease patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007, 64: 346–352.
- [26]. Link, E.; Parish, S.; Armitage, J.; Bowman, L.; Heath, S.; Matsuda, F.; Gut, I.; Lathrop, M. & Collins, R. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study. *The New England Journal of Medicine*. 2008, 359: 789-799.
- [27]. Igel, M.; Arnold, A.A.; Niemi, M.; Hofmann, U.; Schwab, M.; Lütjohann, D.; von Bergmann, K.; Eichelbaum, M. & Kivistö, T.K. Impact of the SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and lipid-lowering efficacy of multiple-dose pravastatin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006, 79: 419-426.
- [28]. Kivistö, K. T. & Niemi, M. Influence of Drug Transporter Polymorphisms on Pravastatin Pharmacokinetics in Humans. *Pharmaceutical Research*. 2007, 24: 239-247.
- [29]. Chasman, D.I.; Posada, D.; Subrahmanyam, L.; Cook, N.R.; Stanton, V.P. & Ridker, P.M. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *Journal of the American Medical Association*. 2004, 291: 2821-2827.
- [30]. Krauss, R.M.; Mangravite, L.M.; Smith, J.D.; Medina, M.W.; Wang, D.; Guo, X.; Rieder, M.J.; Simon, J.A.; Hulley, S.B.; Waters, D.; Saad, M.; Williams, P.T.; Taylor, K.D.; Yang, H.; Nickerson, D.A. & Rotter, J.I. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene is associated With racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. *Circulation*. 2008, 117: 1537-1544.
- [31]. Kajinami, K.; Brousseau, M.E.; Ordovas, J.M. & Schaefer, E.J. CYP3A4 Genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2004, 93: 104-107.
- [32]. Kivistö, K.T.; Niemi, M.; Schaeffeler, E.; Pitkälä, K.; Tilvis, R.; Fromm, M.F.; Schwab, M.; Eichelbaum, M. & Strandberg, T. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004, 14: 523–525.
- [33]. Fiegenbaum, M.; Silveira, F.R.; Van der Sand, C.R.; Van der Sand, L.C.; Ferreira, M.E.W.; Pires, R.C. & Hutz, M.H. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2005, 78: 551-558.

- [34]. Riedmaier, S.; Klein, K.; Hofmann, U.; Keskitalo, J.E.; Neuvonen, P.J.; Scwab, M.; Niemi, M. & Zanger, U.M. UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) polymorphisms affect atorvastatin lactonization In vitro and in vivo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2010, 87: 65-73.
- [35]. Rodrigues, A.C.; Rebecchi, I.M.M.; Bertolami, M.C.; Faludi, A.A.; Hirata, M.H. & Hirata, R.D.C. High baseline serum total and LDL cholesterol levels are associated with MDR1 haplotypes in brazilian hypercholesterolemic individuals of European descent. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2005, 38: 1389-1397.
- [36]. Kajinami, K.; Brousseau, M.E.; Nartsupha, C.; Ordovas, J.M. & Schaefer, E.J. ATP binding cassette transporter G5 and G8 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin. *Journal of Lipid Research*. 2004, 45: 653-656.
- [37]. Ordovas, J.M.; Miranda-Lopez, J.; Perez-Jimenez, F.; Rodriguez, C.; Park, J.; Cole, T. & Schaefer, E.J. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis*. 1995, 113: 157-166.
- [38]. Pedro-Botet, J.; Schaefer, E.J.; Bakker-Arkema, R.G.; Black, D.M.; Stein, E.M.; Corella, D. & Ordovas, J.M. *Atherosclerosis*. 2001, 158: 183-193.
- [39]. Fiegenbaum, M.; Silveira, F.R.; Van der Sand, C.R.; Van der Sand, L.C.; Ferreira, M.E.W.; Pires, R.C. & Hutz, M.H. Determinants of variable response to simvastatin treatment: the role of common variants of SCAP, SREBF-1a and SREBF-2 genes. *The Pharmacogenomics Journal*. 2005, 5: 359-364.
- [40]. Makishima, M. Nuclear receptors as targets for drug development: Regulation of cholesterol and bile acid metabolism by nuclear receptors. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2005, 97: 177-183.
- [41]. Rader, D.J. Liver X receptor and farnesoid X receptor as therapeutic targets. *The American Journal of Cardiology*. 2007, 100: 15N-19N.