



UAlg **FCT**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA

A FARMACOGENÓMICA NA TERAPÊUTICA DAS DISLIPIDEMIAS

Ana Cláudia Borges Leirão

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Vera Ribeiro Marques

2018

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA
MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A FARMACOGENÓMICA NA TERAPÊUTICA DAS DISLIPIDEMIAS

Ana Cláudia Borges Leirão

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação Professora Doutora Vera Ribeiro Marques

2018

A FARMACOGENÓMICA NA TERAPÊUTICA DAS DISLIPIDEMIAS

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Assinatura)

Setembro de 2018

Copyright © Ana Cláudia Borges Leirão

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Miando pouco, arranhando sempre e não temendo nunca...”

Fialho de Almeida

Agradecimentos

Ao Ricardo, que durante todo este processo foi o meu grande apoio, pela paciência e compreensão infinitas e pela motivação constante, por todas as ajudas e por nunca me ter deixado desistir, ficando ao meu lado até ao último momento. Sem ele tudo teria sido muito mais difícil e moroso.

Aos colegas de curso, que hoje considero meus amigos, que conheci durante esta etapa, que sempre me ajudaram naquilo que puderam, que me mostraram que era possível e que não estava sozinha nesta caminhada.

Aos meus pais que sempre acreditaram em mim e me deram força para dar este passo e à minha irmã que me motiva a dar o exemplo.

À professora Vera que me orientou neste trabalho e que me fez acreditar que íamos conseguir.

Resumo

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte nas sociedades modernas. São vários os fatores de risco associados, entre os quais as dislipidemias. Estas são distúrbios metabólicos associados a todas as anomalias quantitativas ou qualitativas dos lípidos no sangue, que se manifestam quer por um aumento nos níveis de colesterol total, das lipoproteínas de baixa densidade ou dos triglicéridos, quer pela diminuição da concentração das lipoproteínas de alta densidade ou ainda por uma combinação destes fatores.

Como medida farmacológica de primeira linha são usadas as estatinas. A variabilidade interindividual na resposta a estes fármacos, no que diz respeito à eficácia e segurança, torna-os num alvo importante para a pesquisa farmacogenómica. Muitos genes foram identificados como possíveis causadores da variabilidade na resposta e segurança das estatinas. Diversos polimorfismos genéticos identificados em genes de enzimas metabólicas, transportadores de fármacos ou alvos terapêuticos podem alterar a estrutura ou expressão das proteínas codificadas, com impacto na farmacocinética e/ou farmacodinâmica das estatinas.

Por outro lado, recentemente, a farmacogenómica permitiu a descoberta de novos alvos para o tratamento das dislipidemias, levando ao desenvolvimento de três novas classes de fármacos. Os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9, que reduzem a degradação dos recetores das lipoproteínas de baixa densidade, o mipomersen, oligonucleótido antisense que inibe a tradução da apolipoproteína B-100, e a lomitapida, um inibidor da proteína de transferência de triglicéridos microsomal que previne a incorporação de triglicéridos nas lipoproteínas.

A análise do estado atual da investigação nesta área permite concluir que a farmacogenómica desempenha um papel importante em duas frentes do tratamento das dislipidemias, como informação essencial de suporte, quer à otimização da terapêutica com estatinas, quer ao desenvolvimento de novos fármacos dirigidos a marcadores identificados no contexto da hipercolesterolemia familiar.

Palavras-chave: dislipidemias; farmacogenómica; estatinas; inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9); mipomersen; lomitapida

Abstract

Cardiovascular diseases are one of the main causes of death in modern societies. There are several associated risk factors, including dyslipidemias. These are metabolic disorders associated with quantitative or qualitative abnormalities of blood lipids, which are manifested by an increase in the levels of total cholesterol, low-density lipoproteins or triglycerides, a decrease in high-density lipoprotein concentration or a combination of these factors.

Statins are used as a first-line treatment for the management of dyslipidemias. Interindividual variability in response to this drug has been widely observed, regarding both efficacy and safety, making them an important target for pharmacogenomic research. Many genes have been identified as possible contributors to variability in statin response and safety. Several genetic polymorphisms have been identified in genes that code for metabolic enzymes, drug transporter or pharmacological targets, which may alter the structure or the expression of the encoded protein, affecting the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of statins.

On the other hand, pharmacogenomics has recently led to the discovery of new targets for the treatment of dyslipidemias, leading to the development of three new classes of drugs. The pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, that act by decreasing the degradation of low-density lipoproteins receptors, mipomersen, an antisense oligonucleotide that inhibits translation of apolipoprotein B-100, and lomitapide, an inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein, which prevents the incorporation of triglycerides into lipoproteins.

The analysis of the current state of research in this area allows us to conclude that pharmacogenomics plays an important role in two fronts of dyslipidemia management, providing essential information that supports both the optimization of statin therapeutics and the development of new drugs targeted to molecular markers identified in the context of familial hypercholesterolemia.

Keywords: dyslipidemia; pharmacogenomics; statins; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors; mipomersen; lomitapide

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	vii
Lista de Abreviaturas.....	viii
1 – Introdução.....	1
2 – Dislipidemias.....	3
2.1 – Hipercolesterolemia familiar	7
3 – Terapêutica antidislipidêmica.....	8
3.1 – Estatinas.....	9
4 – A variabilidade farmacogenômica na resposta à terapêutica.....	15
4.1 – Estatinas.....	15
4.1.1 – Enzimas metabolizadoras de fármacos que afetam a terapêutica das estatinas	16
4.1.2 – Proteínas transportadoras de fármacos que afetam a terapêutica das estatinas	18
4.1.3 – Genes envolvidos na resposta farmacodinâmica	21
4.1.4 – Influência genética nas reações adversas às estatinas.....	23
5 – A farmacogenômica no desenvolvimento de novos fármacos	25
5.1 – Fármacos com atuação na PCSK9.....	26
5.2 – Mipomersen	27
5.3 – Lomitapida.....	28
6 – Conclusão	29
7 – Referências	31

Índice de Figuras

Figura 2.1 – Diagrama esquemático do transporte de colesterol nos tecidos, com os pontos de ação dos principais fármacos que afetam o metabolismo das lipoproteínas.....	5
Figura 3.1 – Equivalência terapêutica das diferentes estatinas: redução percentual de C-LDL versus dose.....	10
Figura 3.2 – Estrutura química das estatinas.....	11
Figura 4.1 – Proteínas implicadas no transporte e eliminação das estatinas.....	15
Figura 5.1 – Mecanismos de ação das diversas opções terapêuticas para a hipercolesterolemia familiar.....	25

Índice de Tabelas

Tabela 3.1 – Equivalência entre estatinas na redução do C-LDL.....	9
Tabela 3.2 – Características bioquímicas e farmacológicas das estatinas.....	12

Lista de Abreviaturas

ABC (Transportadores) – *ATP-binding cassette*

ACCESS - *An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study*

ALT – alanina transaminase

ApoA – apolipoproteína A

ApoB – apolipoproteína B

ApoE – apolipoproteína E

AUC – *área under the curve* – área sob a curva

CETP – *cholesteryl ester transfer protein* – proteína de transferência de ésteres de colesterol

C-HDL – *high-density lipoproteins - cholesterol* – colesterol das lipoproteínas de alta densidade

C-LDL – *Low-density lipoproteins - cholesterol* – colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

C_{max} – concentração máxima

CK – creatina cinase

CT – colesterol total

CV – cardiovasculares

CYP – citocromo P450

DCV – doenças cardiovasculares

DLCN - *Dutch Lipid Clinic Network*

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

HDL – *high-density lipoproteins* – lipoproteínas de alta densidade

HF – hipercolesterolemia familiar

HMG-CoA – 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A

LDL – *low-density lipoproteins* – lipoproteínas de baixa densidade

LDLR – recetores de LDL

LIPC – *Hepatic lipase* – lipase hepática

LPL – *lipoprotein lipase* – lipoproteína lipase

mRNA – RNA mensageiro

MTP – *microsomal triglyceride transfer protein* – proteína de transferência de triglicéridos microssomal

NPC1L1 – *Niemann-Pick C1-like 1*

OATPs – *Organic Anion Transporting Polypeptides* – polipéptidos transportadores de aniões orgânicos

ORION-1 - *Inclisiran inhibits PCSK9 synthesis by RNA interference (Planned interim analysis of a multi-center randomized controlled dose-finding trial)*

PCSK9 - pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9

PRINCE - *Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation*

PTEC – proteína de transferência de ésteres de colesterol

RISC - *RNA induced silencing complex* – complexo silenciador induzido por RNA

RNA - *ribonucleic acid* – ácido ribonucleico

SCORE – *Systemic Coronary Risk Estimation*

siRNA - RNA de interferência

SNP – *single nucleotide polymorphism* – polimorfismo de um único nucleotídeo

UGT – uridina-5-difosfato glucuronosiltransferase

UKSBF – *U.K. Simon Broome Foundation*

VALSIM – Estudo Epidemiológico de Prevalência da Síndrome Metabólica na População Portuguesa

VLDL – *very low-density lipoproteins* – Lipoproteínas de muito baixa densidade

1 – Introdução

As doenças cardiovasculares apresentam-se como uma das principais causas de óbito na maioria das sociedades modernas atuais. Fatores como a idade, antecedentes familiares, sedentarismo, dietas ricas em gorduras e sal, hipertensão arterial, tabagismo, excesso de bebidas alcoólicas e as dislipidemias aumentam o risco de desenvolver este tipo de doenças (1).

As dislipidemias são distúrbios metabólicos associados a alterações dos níveis de colesterol e lipoproteínas no sangue que afetam milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo um dos fatores que contribui para a grande prevalência de doenças cardiovasculares. O nível de colesterol elevado está também associado a uma crescente taxa de mortalidade, sendo responsável anualmente por mais de 4 milhões de mortes (2).

De modo a atingir os objetivos de valores de colesterol desejados para cada doente, deve atuar-se através de medidas não farmacológicas, como a adoção de estilos de vida saudáveis ou, se necessário, recorrer a terapêutica farmacológica, onde se incluem as estatinas, os inibidores da absorção do colesterol, o ácido nicotínico, os sequestradores de ácidos biliares e os fibratos (3).

No entanto, quando se recorre à terapêutica farmacológica, os resultados têm demonstrado que a resposta está sujeita a uma grande variabilidade interindividual, essencialmente nas estatinas. Esta variabilidade pode estar relacionada com fatores como a idade, o sexo, doenças ou terapêuticas concomitantes e determinantes genéticos (1,2).

Tendo em conta a importância dos determinantes genéticos, a farmacogenômica tem demonstrado ser fundamental para a compreensão da resposta à terapêutica antidislipidémica, uma vez que é o estudo da variabilidade na expressão de genes individuais relevantes para a doença e para a terapêutica, bem como a resposta a nível celular, tecidual, individual ou populacional (4). Assim permite um melhor entendimento de como os diferentes polimorfismos, existentes nos genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos, enzimas envolvidas na síntese e degradação do colesterol, e transportadores dos fármacos antidislipidémicos, entre outros, podem influenciar a resposta à terapêutica e dar origem à grande variabilidade interindividual observada (1,2).

Esta monografia tem como objetivo demonstrar que o conhecimento destes polimorfismos, que influenciam as variações interindividuais da terapêutica, permitirá que no futuro se possa otimizar, de acordo com o paciente, os tratamentos administrados e aumentar assim a sua eficácia e segurança. Deste modo, será realçado, por um lado, a terapêutica com estatinas, que são o grupo farmacológico que apresenta maior variação na resposta ao tratamento e por outro lado, serão abordadas três novas classes de fármacos, desenvolvidos com base no conhecimento genético.

2 – Dislipidemias

As dislipidemias (ou hipercolesterolemia, ou hiperlipidemias) são distúrbios metabólicos associados a todas as anomalias quantitativas ou qualitativas dos lípidos no sangue, que se manifestam quer por um aumento nos níveis de colesterol total (CT), das LDL (lipoproteínas de baixa densidade, *low-density lipoproteins*) ou dos triglicerídeos, quer pela diminuição da concentração das HDL (lipoproteínas de alta densidade, *high-density lipoproteins*), ou ainda por uma combinação destes fatores (5,6).

A dislipidemia pode ser classificada em primária ou secundária, consoante a sua origem. A dislipidemia primária tem uma origem genética e está organizada em várias categorias conforme o perfil fenotípico. A dislipidemia secundária é consequência de outras doenças, como diabetes, alcoolismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crónica, hipotiroidismo, hepatopatia e à utilização de diferentes tipos de medicamentos, como os progestagénios, diuréticos tiazídicos, glucocorticoides, β -bloqueadores, isotretinoína, inibidores da protease, ciclosporina, mirtazapina, sirolimus (6,7).

O colesterol é um lípido, produzido pelo fígado e que pode ser também obtido através da alimentação. Em níveis normais é essencial e benéfico para o correto funcionamento do organismo. Tem função estrutural, encontrando-se presente nas membranas de todas as células, é essencial para a produção de vitamina D que aumenta a absorção intestinal de cálcio e intervém na regulação do humor, de ácidos biliares que participam na digestão das gorduras, e na produção de hormonas, como as hormonas sexuais e o cortisol. Os triglicéridos são o tipo de lípidos mais comum no organismo, armazenando o excesso de energia da dieta, uma vez que são componentes de grande parte das gorduras alimentares (8).

Devido ao facto de serem hidrofóbicos, o colesterol e os triglicéridos são transportados através da corrente sanguínea sob a forma de complexos macromoleculares de lípidos e proteínas designados como lipoproteínas (7,9). Dependendo da proporção relativa de lípidos no núcleo e do tipo de apoproteína (diferentes tipos de apoA e apoB), classificam-se quatro principais classes de lipoproteínas. Estas ligam-se a recetores específicos que medeiam a captação de partículas lipoproteicas no fígado, sangue ou outros tecidos. Para além dos diferentes tamanhos, é com base nas diferentes densidades que se classificam em:

- partículas HDL (contêm apoA1 e apoA2), com diâmetro de 7-20 nm;
- partículas LDL (contêm apoB-100), com diâmetro de 20-30 nm;
- partículas VLDL – lipoproteínas de densidade muito baixa (*very-low density lipoprotein*) (contêm apoB-100), com diâmetro de 30-80 nm;
- quilomicra (contêm apoB-48), com diâmetro de 100-1.000 nm (7,9).

Cada tipo de lipoproteína tem uma função específica no transporte dos lípidos e existem diferentes vias para os lípidos exógenos e endógenos, assim como vias para o transporte reverso de colesterol (Figura 2.1) (7).

Na via exógena, o colesterol e os triglicerídeos absorvidos pelo íleo são transportados como quilomicra na linfa e depois no sangue, para os capilares no tecido muscular e adiposo. Nesses locais, a lipase de lipoproteínas hidrolisa os triglicéridos. Os ácidos gordos livres e o glicerol resultantes são captados pelos tecidos. Os quilomicra não hidrolisados passam para o fígado, ligando-se a recetores presentes nos hepatócitos. O colesterol libertado nos hepatócitos pode ser armazenado, convertido em ácidos biliares, excretado sem alterações na bÍlis, ou pode entrar na via endógena (7).

Na via endógena, depois de sintetizados, o colesterol e os triglicerídeos são transportados do fígado na forma de VLDL para o tecido muscular e adiposo, onde os triglicéridos são hidrolisados originando ácidos gordos e glicerol. Estes produtos passam para os tecidos como descrito anteriormente. Durante esse processo, as partículas lipoproteicas tornam-se menores, porém mantêm um complemento de ésteres de colesteril, aumentando em densidade até se tornarem em partículas LDL. Através de endocitose, estas são captadas pelas células, por recetores que reconhecem a apoB-100. O C-LDL é o colesterol que incorpora as membranas celulares e é usado para a síntese de hormonas, mas também é o impulsionador da aterogénese. (7).

O transporte reverso de colesterol consiste no retorno do colesterol, dos tecidos para o plasma e por sua vez para o fígado, na forma de partículas HDL. Este processo inicia-se no fígado e nos intestinos com a formação de pequenas partículas de HDL, o HDL imaturo. Em circulação o HDL imaturo vai captando colesterol e fosfolípidos provenientes das células, resultando na formação de HDL maduro. Este, pode adquirir mais colesterol das células, conduzindo-o para o fígado diretamente ou indiretamente, através de uma proteína de transferência presente no plasma, a proteína de transferência de ésteres de colesteril (CETP – *cholesteryl ester transfer protein*), transferindo o

colesterol para VLDL ou LDL. O HDL tem, assim, um papel fundamental na prevenção do desenvolvimento de aterosclerose (7,10).

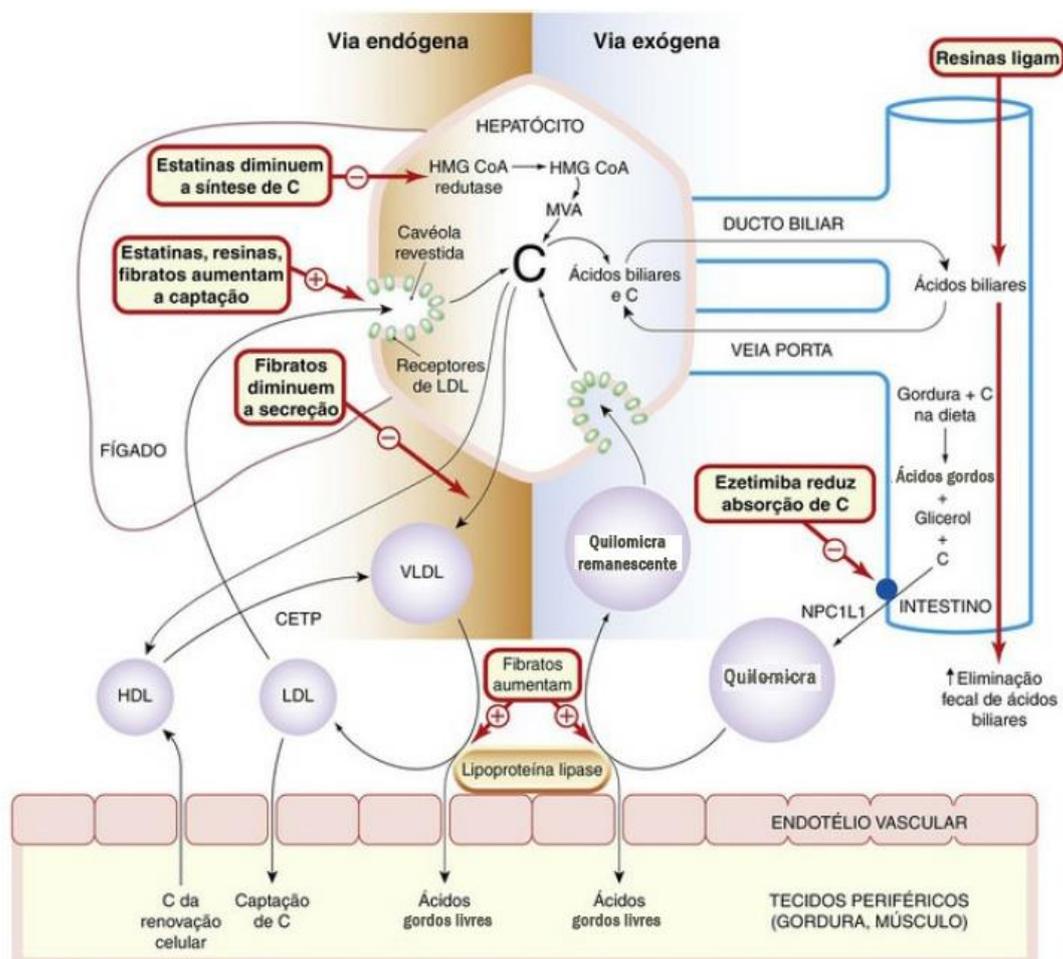


Figura 2.1– Diagrama esquemático do transporte de colesterol nos tecidos, com os pontos de ação dos principais fármacos que afetam o metabolismo das lipoproteínas. Legenda: C, colesterol; CETP, proteína de transporte de ésteres de colesterol; HDL, lipoproteína de alta densidade; HMG-CoA redutase, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; MVA, mevalonato; NPC1L1, um transportador de colesterol em microvilosidades de enterócitos; VLDL, lipoproteína de muito baixa densidade. Adaptado de (8).

Qualquer tipo de dislipidemia é um relevante fator de risco cardiovascular, uma vez que o colesterol acumulado nas paredes das artérias está na origem da formação da placa de ateroma (5,11). As lesões ateroscleróticas surgem principalmente devido ao aumento do transporte e retenção das partículas de LDL plasmáticas através da parede endotelial para a matriz extracelular do espaço sub-endotelial. Na parede arterial, as partículas de LDL são oxidadas, o que gera uma resposta inflamatória, mediada por imunomoduladores. Como consequência, formam-se placas fibrosas, devido a repetidas inflamações e à sua reparação, cuja rotura pode provocar eventos cardiovasculares,

como os enfartes do miocárdio, trombozes, angina, acidentes vasculares isquémicos e falência cardíaca (6).

A dislipidemia é um dos mais importantes fatores de risco da aterosclerose e da doença cardiovascular (DCV), a principal causa de morbidade e mortalidade dos países desenvolvidos, incluindo Portugal. Esta relação está devidamente demonstrada, estimando-se que a hipercolesterolemia está envolvida em 56% dos incidentes de doença coronária e 18% de doença cerebrovascular (11). As DCV são responsáveis, anualmente, por mais de 4 milhões de mortes na Europa. Matam mais mulheres (2,2 milhões, 55%) do que homens (1,8 milhões, 45%), apesar das mortes cardiovasculares antes dos 65 anos sejam mais comuns nos homens (490 000 versus 193 000) (3). A incidência destas doenças tem aumentado, consequência da modificação dos estilos de vida, tais como sedentarismo, dietas ricas em gorduras e sal, tabagismo e excesso de bebidas alcoólicas. Fatores como a idade, antecedentes familiares e hipertensão arterial, também devem ser considerados (11).

Através do estudo VALSIM, realizado em Portugal, entre abril de 2006 e novembro de 2007 e publicado em 2013, demonstrou-se que a prevalência de dislipidemia é elevada entre os utentes adultos dos cuidados de saúde primários. Os dados revelaram que 47% dos indivíduos apresentava hipercolesterolemia (considerando o limiar de CT de 200 mg/dl) e 38,4% possuíam níveis de C-LDL \geq 130 mg/dl. Em relação ao aumento nos valores dos triglicéridos (\geq 200 mg/dl) e à redução nos valores do C-HDL ($<$ 40 mg/dl), observou-se que estes eram menos prevalentes, afetando menos de 13% da população (11).

Os valores ótimos de colesterol têm sido continuamente revistos pela comunidade médica internacional (11). Tendo isto em conta, a Direção Geral de Saúde, atualizou a norma (n.º19/2011) da Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto, a 11 de maio de 2017. Atualmente os valores de referência considerados para a população em geral são CT inferior a 190 mg/dl, C-LDL inferior a 115 mg/dl, C-HDL superiores a 40 mg/dl para homens e superiores 45 mg/dl na mulher e triglicéridos inferior a 150 mg/dl (3,12). O diagnóstico de dislipidemia baseia-se em parâmetros laboratoriais de quantificação dos níveis lipídicos em jejum para caracterizar as dislipidemias graves e para seguimento de doentes com hipertrigliceridemia e não em jejum para o rastreio na avaliação do risco cardiovascular em geral (3). Devido à forte evidência, a partir de ensaios controlados e randomizados, de que a redução do colesterol total e do LDL

previne as DCV, o controlo dos seus valores constitui o principal objetivo terapêutico na abordagem das dislipidemias (13). A norma recomenda, ainda que a avaliação do risco CV deve ser efetuada segundo o algoritmo de risco SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), desenvolvido pela *European Society of Cardiology* e pela *European Atherosclerosis Society*, relacionado com a prevenção cardiovascular (Norma 005/2013 “Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE”) (12). Esta tabela de cálculo permite uma estimativa da probabilidade de um indivíduo ter uma doença cardiovascular fatal num período de 10 anos e, de acordo com o valor calculado, qualifica-se o risco em baixo, moderado, alto ou muito alto (13).

2.1 – Hipercolesterolemia familiar

Entre as hipercolesterolemias genéticas monogénicas, a mais comum é a hipercolesterolemia familiar (HF) (14). Esta é, também uma das doenças genéticas hereditárias mais comuns, caracterizando-se por mutações genéticas que alteram o metabolismo das lipoproteínas. Isto conduz a um aumento do CT, do C-LDL, e consequentemente das DCV, da morbilidade e da mortalidade. Esta é uma doença de transmissão autossómica dominante ou codominante, sendo que se for transmitida por um dos progenitores é heterozigótica, se for de ambos é homozigótica. São conhecidas atualmente mais de 1600 mutações genéticas que interferem nos recetores de LDL (LDLR), na apoB ou na pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9) (1).

A prevalência desta doença situa-se aproximadamente entre 1 em 500 e 1 em 300 para a forma heterozigótica e de 1 em 1 000 000 na forma homozigótica, o que significa que é bastante rara. Não existe discrepância na distribuição entre géneros (1).

Vários critérios de diagnóstico foram desenvolvidos, por diferentes instituições, para ajudar no diagnóstico da HF que é baseado na evidencia clínica, laboratorial e histórica. Tanto nos critérios da *U.K. Simon Broome Foundation* (UKSBF) como nos da *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) é avaliada a componente genética, mesmo que 10 a 40% dos doentes com HF não tenham uma mutação detetável (1).

Mesmo em indivíduos com valores de C-LDL abaixo do estabelecido para HF, mas que tenham uma mutação genética, é aconselhado tratamento (1).

3 – Terapêutica antidislipidémica

Na abordagem terapêutica das dislipidemias é essencial a promoção de alterações no estilo de vida, adequadas a cada pessoa. Estas alterações passam por uma dieta variada, nutricionalmente equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e pobre em gorduras (totais e saturadas), a prática regular e continuada de exercício físico (30 a 60 minutos, pelo menos quatro dias por semana), o controlo e a manutenção de peso normal, ou seja, índice de massa corporal igual ou superior a 18,5 mas inferior a 25 e perímetro da cintura inferior a 94cm, no homem, e inferior a 80 cm, na mulher, a restrição do consumo excessivo de álcool (máximo 2 bebidas por dia), e de sal (valor ingerido inferior a 5,8 g/dia) e a cessação do consumo de tabaco (12).

As diretrizes internacionais sobre prevenção de DCV sugerem que a primeira escolha farmacológica para diminuir o C-LDL deve corresponder a uma estatina (15). Como fármacos de segunda linha, com prescrição pouco significativa, estão disponíveis os inibidores da absorção do colesterol (ezetimiba), o ácido nicotínico e os sequestradores de ácidos biliares, assim como os fibratos (fenofibrato) usados em pacientes tratados com estatinas, com baixo HDL residual e triglicéridos elevados (15,16).

As estatinas são amplamente prescritas e diversos estudos demonstram que levam a uma redução do C-LDL de cerca de 55% (17). No entanto, apesar da eficácia clínica das estatinas num grande número de pacientes, cerca de um terço não respondem bem à terapêutica relativamente ao efeito antidislipidémico, indicando que a farmacogenómica (17) ou fatores externos, como a dieta (18) ou o microbioma intestinal (19) podem influenciar significativamente a resposta. Outros pacientes interrompem o tratamento devido ao aparecimento de efeitos adversos (15).

Devido à importância clínica das estatinas e ao facto da farmacogenómica dos fármacos não estatinas ser menos estudada e não apresentar ainda relevância clínica, o foco principal de estudo nesta monografia serão as estatinas.

3.1 – Estatinas

As estatinas ou inibidores da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase são inibidores competitivos, dependentes da dose, específicos, seletivos e reversíveis da enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a ácido mevalônico, precursor do colesterol (7,20,21). Assim, verifica-se uma diminuição da síntese hepática de colesterol e o aumento da síntese de LDLR, aumentando a remoção de LDL do plasma para os hepatócitos (7). Sendo a redução do LDL plasmático, o principal efeito bioquímico das estatinas, verifica-se também o aumento do HDL e uma redução dos triglicerídeos plasmáticos, potencialmente através da alteração da degradação de apoB e relacionada com o balanço das VLDL, embora o mecanismo não seja claramente conhecido (7,22). As doses necessárias para produzir modificações comparáveis nos lípidos séricos diferem entre as diferentes estatinas. A não linearidade da relação dose-resposta determina respostas não proporcionais aos aumentos de dose (20). De acordo com o *American College of Cardiology* e o *American Heart Association* a equivalência entre estatinas segundo a sua intensidade de redução do C-LDL encontra-se na tabela 3.1 (23). Podemos verificar a mesma equivalência através da figura 3.1, apresentada pela *European Society of Cardiology* (3).

Tabela 3.1 – Equivalência entre estatinas na redução do C-LDL (23).

Alta intensidade ≥ 50% redução do C-LDL	Moderada intensidade 30 - < 50% redução do C-LDL	Baixa intensidade < 30% redução de C- LDL
Atorvastatina 40 - 80 mg	Atorvastatina 10 - 20 mg	Sinvastatina 10 mg
Rosuvastatina 20 - 40 mg	Rosuvastatina 5 - 10 mg	Pravastatina 10 - 20 mg
	Sinvastatina 20 - 40 mg	Lovastatina 20 mg
	Pravastatina 20 - 80 mg	Fluvastatina 20 - 40 mg
	Lovastatina 40 mg	Pitavastatina 1 mg
	Fluvastatina 40 mg (2xd)	
	Pitavastatina 2 - 4 mg	

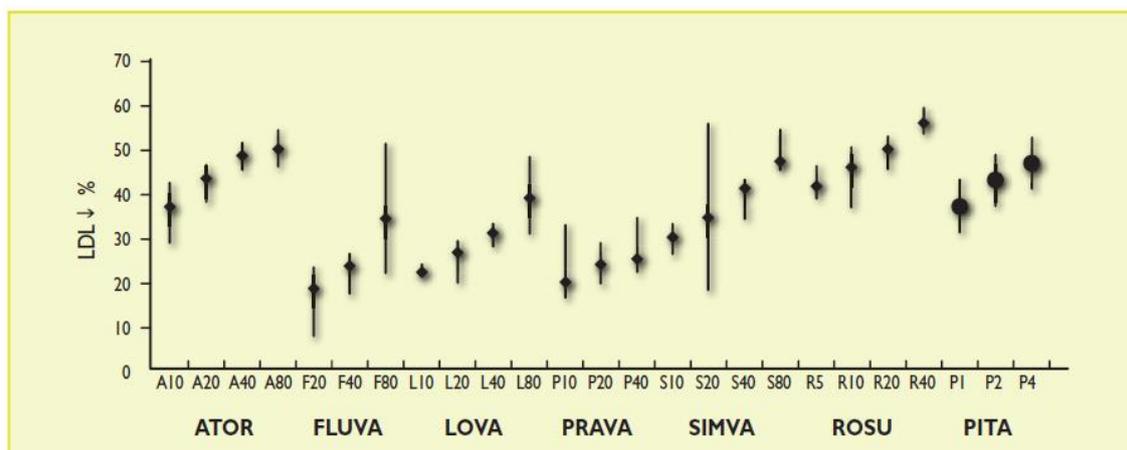


Figura 3.1 – Equivalência terapêutica das diferentes estatinas: redução percentual de C-LDL versus dose. Legenda: ATOR – atorvastatina; FLUVA – fluvastatina; LOVA – lovastatina; PRAVA – pravastatina; SIMVA – sinvastatina; ROSU – rosuvastatina; PITA – pitavastatina. Adaptado de (3).

Para além dos efeitos das estatinas já descritos, outros potencialmente relevantes para a proteção relativamente às DCV têm sido estudados, os efeitos pleiotrópicos. Estes permitem um efeito precoce e superior ao esperado apenas pelas alterações nos lípidos e nas lipoproteínas e incluem a melhoria da função endotelial, aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico, efeitos antioxidantes, que permitem a inibição da oxidação de lipoproteínas, efeitos anti-inflamatórios, traduzidos pela diminuição das concentrações de proteína C reativa, e estabilização das placas de aterosclerose. Adicionalmente, as estatinas aumentam as concentrações plasmáticas de células progenitoras endoteliais e promovem a sua mobilização para áreas isquémicas, com o objetivo de as reparar, e podem atuar como imunomoduladores, diminuindo a frequência de rejeição de transplantes cardíacos (24). Os efeitos das estatinas estão a ser ainda considerados no tratamento da demência, da esteatose hepática, do cancro, do tromboembolismo venoso e do síndrome do ovário poliquístico (3).

A nível farmacocinético as estatinas apresentam diferentes características. A sinvastatina e a lovastatina são pró-fármacos, ativados na parede intestinal, no fígado e no plasma, enquanto as outras estatinas são administradas na sua forma ativa (21,25). Relativamente à solubilidade, a pravastatina e a rosuvastatina, e em muito menor grau a fluvastatina são hidrofílicas, enquanto as restantes estatinas são lipofílicas (figura 3.2) (26). Quanto maior a lipofilicidade maior a distribuição nos hepatócitos, mas também se pode associar a uma maior exposição a tecidos periféricos e potencialmente mais efeitos adversos sistémicos (2).

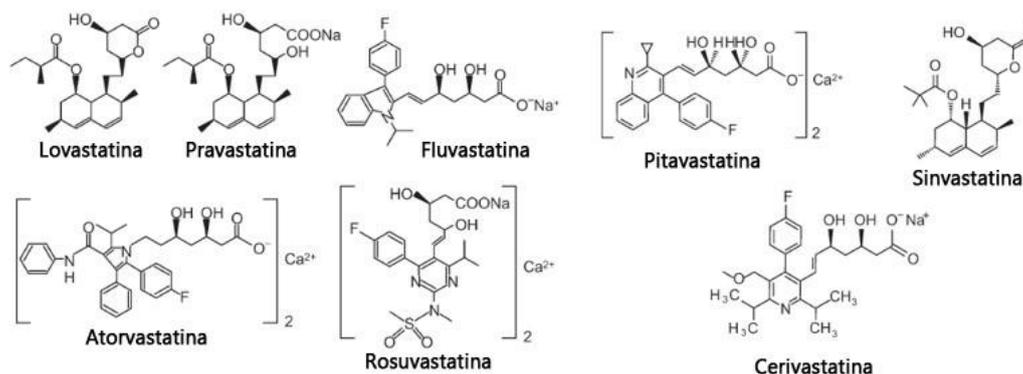


Figura 3.2 – Estrutura química das estatinas. Adaptado de (21).

As estatinas são facilmente absorvidas após administração oral, atingindo em geral a concentração máxima no plasma dentro de 3 a 4 horas, apesar da fração de absorção variar consideravelmente entre 30 e 98%. Os alimentos podem influenciar a biodisponibilidade de algumas estatinas, diminuindo-a (como por exemplo com a pravastatina e a rosuvastatina) ou aumentando-a (como por exemplo com a lovastatina). A biodisponibilidade destes fármacos, exceto a da pitavastatina, é baixa, devido ao extenso efeito de primeira passagem no intestino e/ou no fígado (21).

A extensa metabolização no fígado, onde um sistema especial de transporte permite a sua incorporação nos hepatócitos para biotransformação, varia tanto no sítio metabólico, como na formação de metabolitos ativos até à sua eliminação pela bÍlis. Alguns polimorfismos genéticos e a interação com alguns fármacos podem dificultar a captação, metabolização e eliminação das estatinas. O transporte ativo para o tecido hepático é facilitado pelos OATPs (*Organic Anion Transporting Polypeptides*). O OATP1B1 (ou OATP-C), codificado pelo gene *SLCO1B1*, provou ser o transportador mais significativo e é essencial para o transporte das estatinas hidrofÍlicas, para atingirem concentrações hepáticas adequadas. Para além das estatinas, transporta outras substâncias, como ácidos biliares, conjugados glucuronados, hormonas tiroideias, péptidos, metotrexato. Assim, interações farmacológicas que reduzam a disponibilidade do OATP1B1 ou polimorfismos genéticos que diminuam a sua expressão podem diminuir a eficácia das estatinas (21,27).

No fígado, a metabolização envolve principalmente os Citocromos P450 (CYP), sendo que as estatinas lipofÍlicas são metabolizadas extensivamente pelo

CYP3A4 (tabela 3.2). A fluvastatina é maioritariamente metabolizada pelo CYP2C9, mas no caso da pravastatina e da rosuvastatina a metabolização pelas enzimas CYP não é significativa, o que explica as poucas interações verificadas com outros medicamentos (28). O mesmo se verifica com a pitavastatina que é rapidamente glucuronada pela uridina-5-difosfato glucuronosiltransferase (UGT) (29).

Os fármacos que inibem ou induzem as enzimas CYP450 interferem com as concentrações plasmáticas das estatinas. Estão descritas interações farmacológicas com a ciclosporina A, tacrolimus, itraconazol, cetoconazol, fluconazol, eritromicina, claritromicina, verapamil, diltiazem, ritonavir, saquinavir e indinavir (inibidores da CYP450), assim como com a fenitoína, fenobarbital, barbitúricos, rifampicina, ciclofosfamida e carbamazepina (indutores da CYP450), entre outras (25). Outros compostos, presentes em algumas plantas medicinais, como por exemplo, o hipericão, podem também interagir com as estatinas, por atuarem como indutores do seu metabolismo (30,31).

Tabela 3.2 – Características bioquímicas e farmacológicas das estatinas. Adaptado de (21).

Fármaco	Forma de administração	Solubilidade	Principalmente metabolizada pelo CYP 3A4	Citocromos envolvidos no metabolismo	Glucuronidação envolvida no metabolismo	Semi-vida (h)
Atorvastatina	Ativa	Lipofílica	Sim	3A4	Sim (forma ácida)	15-30
Cerivastatina	Ativa	Lipofílica	Sim	3A4, 2C8	Sim (forma ácida)	2-3
Fluvastatina	Ativa	Lipofílica	Não	2C9	Desconhecido	0.5-2.3
Lovastatina	Pro-fármaco	Lipofílica	Sim	3A4	Sim (forma ácida)	2-3
Pitavastatina	Ativa	Lipofílica	Não	2C9 (reduzido)	Sim	11-18
Pravastatina	Ativa	Hidrofílica	Não	Nenhum	Sim	1.3-2.8
Rosuvastatina	Ativa	Hidrofílica	Não	2C9/2C19 (reduzido)	Sim (forma ácida)	20
Sinvastatina	Pro-fármaco	Lipofílica	Sim	3A4	Sim (forma ácida)	2-3

A excreção de algumas estatinas pode ser influenciada por outro sistema transportador, a glicoproteína-P, responsável pelo efluxo para os ductos biliares, pelo que, também nesta etapa, algumas interações entre fármacos ou polimorfismos genéticos podem levar à acumulação do fármaco no fígado ou à maior rapidez da sua eliminação (27). Além disso, estatinas como atorvastatina, sinvastatina e lovastatina são inibidores da glicoproteína-P, aumentando as interações farmacocinéticas com outros agentes que são eliminados através desta proteína transportadora (21). Assim, alguns inibidores de protease, digoxina, ciclosporina, entre outros, podem interferir na excreção hepática das estatinas (27). A circulação entero-hepática é responsável pela alta clearance hepática e pela baixa exposição sistêmica das estatinas, sendo a via fecal o principal meio de eliminação para todas as estatinas, principalmente a via biliar, e apenas uma reduzida percentagem é eliminada através dos rins (21).

Com exceção da pravastatina, que se liga moderadamente, as estatinas ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, reduzindo a quantidade de fármaco livre disponível para a absorção pelos tecidos e para a ocorrência de efeitos adversos (21).

As estatinas têm uma semi-vida geralmente curta, com exceção da atorvastatina, da rosuvastatina e da pitavastatina (25,29,32). Considerando o ritmo circadiano da síntese do colesterol, as estatinas de semi-vida curta devem ser administradas à noite, para reduzir o pico matinal de síntese de colesterol (7).

Relativamente a efeitos adversos relacionados ao tratamento com estatinas, estudos mostram que ocorrem em menos de 0,5% dos pacientes, com incidência de efeitos adversos graves em menos de 0,1% (2). As reações adversas mais frequentes são de gravidade ligeira a moderada (1% a 10%) e envolvem cefaleias, náuseas, dispepsia, epigastrialgias, *rash* cutâneo, prurido, obstipação e diarreia. O aumento moderado das enzimas hepáticas (até duas vezes os valores normais, principalmente da ALT – alanina transaminase), sem consequências hepatotóxicas, pensa-se que possa ser secundário às alterações das lipoproteínas resultante da terapêutica, uma vez que se verificaram também para fármacos antidislipidêmicos não absorvidos sistemicamente (resinas). No entanto, a hepatotoxicidade (correspondente a uma elevação das transaminases para um valor três vezes superior ao valor normal máximo, mas mais marcadamente da ALT) verifica-se em 2% de doentes. A miopatia (com queixas de mialgias e fadiga muscular) ocorre em cerca de 0,5% dos doentes e deve ser confirmada através de elevações nos

valores da fração não cardíaca da creatina cinase (CK) (10 vezes o valor máximo normal). Estão ainda associados às estatinas casos raros de rabdomiólise, de mioglobínúria, necrose tubular aguda, neuropatia periférica, insônia, ginecomastia, alterações do sabor e visão turva (20).

A rabdomiólise, caracteriza-se por necrose muscular, elevação da CK para um valor 10 vezes superior ao limite da normalidade, sintomas de dores musculares, mioglobínúria e pode levar à morte, devido à insuficiência renal. Esta síndrome apresenta uma mortalidade de 0,15 casos por milhão de prescrições de estatinas, nos EUA. Os mecanismos da doença parecem envolver alterações de membranas celulares e inibição de formação de substâncias importantes para o metabolismo celular e mitocondrial como a ubiquinona. A incidência da síndrome aumenta até cinco vezes quando certas estatinas (lovastatina, sinvastatina, atorvastatina) são coadministradas com determinados medicamentos como fibratos, nomeadamente o gemfibrozil, uma vez que este inibe a conjugação das estatinas com ácido glucurónico, levando a um aumento das concentrações plasmáticas. Os bloqueadores de canais de cálcio, os imunossupressores (como a ciclosporina), antifúngicos (como o itraconazol, o cetoconazol, o fluconazol) e fármacos antirretrovirais como os inibidores de protease também estão associados ao aumento da incidência de rabdomiólise, no tratamento com estatinas (27).

Não existe informação sobre a utilização das estatinas em mulheres grávidas. Verificaram-se malformações em animais de laboratório com a utilização de doses elevadas (entre 60 mg/kg/dia e 800 mg/kg/dia). Também não existe informação sobre a distribuição no leite materno, ainda que se tenha verificado distribuição no leite, no rato (20).

Face aos dados conhecidos as estatinas são fármacos com favorável relação benefício-risco, mas os efeitos adversos associados influenciam significativamente a adesão dos pacientes. As variantes farmacogenéticas podem alterar parâmetros farmacocinéticos como a área sob a curva (AUC), a concentração máxima (C_{max}), o tempo para atingir a concentração máxima e o tempo de semi-vida. A extensão da exposição sistémica às estatinas influencia a incidência e dimensão dos efeitos adversos associada à terapia com estatina mais do que afeta a eficácia da terapia (2,20).

4 – A variabilidade farmacogenômica na resposta à terapêutica

4.1 – Estatinas

Através de diversos estudos de associação do genoma completo já foram identificados pelo menos 39 genes relacionados à eficácia do tratamento com estatinas (16), o que justifica a variabilidade interindividual da resposta verificada (17). A maioria desses genes estão diretamente envolvidos na farmacocinética do fármaco ou nas vias metabólicas dos lípidos, nomeadamente aquelas que envolvem colesterol, cujo controlo constitui o principal objetivo da terapêutica com estatinas (figura 4.1) (33).

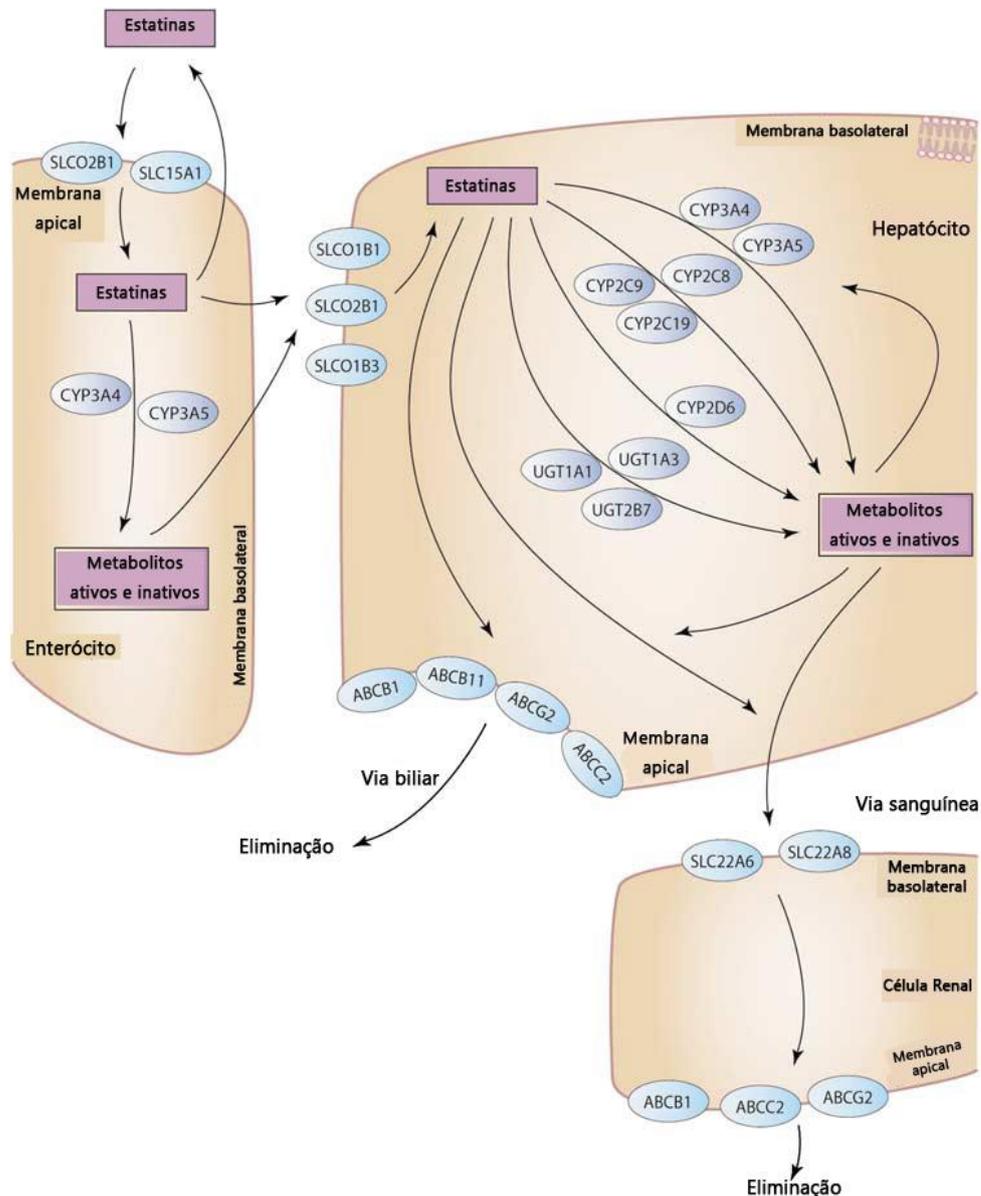


Figura 4.1- Proteínas implicadas no metabolismo, transporte e eliminação das estatinas.
Adaptado de (33).

As alterações genéticas que afetam a farmacocinética das estatinas podem alterar a duração e a magnitude da exposição ao medicamento e conseqüentemente a sua eficácia e toxicidade. Sendo o fígado o principal local de ação das estatinas, as variações genéticas que afetam a exposição hepática são as que apresentam maiores probabilidades de alterar a eficácia do tratamento (33).

4.1.1 – Enzimas metabolizadoras de fármacos que afetam a terapêutica com estatinas

O metabolismo das estatinas é mediado pelas enzimas CYP450 e pelas UGT. Os polimorfismos nos genes que codificam diversas destas enzimas têm sido estudados para determinar as possíveis associações com a variabilidade na eficácia ou na exposição sistêmica das estatinas (33).

Relativamente à subfamília CYP3A, há alguns estudos independentes de associação com a diminuição do colesterol (33). Um estudo com 46 indivíduos caucasianos, em tratamento com estatinas, em que a biotransformação é mediada pela CYP3A (lovastatina, sinvastatina, atorvastatina) mostrou que a resposta hipolipemiante foi menor nos indivíduos que expressam a CYP3A5 relativamente aos que não expressam. Num ano, a concentração sérica média de LDL foi 24% superior em indivíduos que possuem o alelo CYP3A5*1 (que expressam a CYP3A5) em comparação com os indivíduos homocigotas para o alelo CYP3A5*3 (que não expressam a CYP3A5). No mesmo estudo, em 23 pacientes tratados com estatinas que não dependem do CYP3A5 (fluvastatina, pravastatina) não foi encontrada associação entre eficácia hipolipemiante e o polimorfismo CYP3A5 (34). Noutro estudo, foram examinados um polimorfismo localizado no promotor (A-290G [CYP3A4*1B]) e dois polimorfismos não silenciosos (F189S [CYP3A4*17] e M445T [CYP3A4*3]) no locus do gene CYP3A4, em 340 pacientes tratados com atorvastatina. A variante CYP3A4 M445T foi associada com níveis plasmáticos de LDL 6,4% inferiores e a variante CYP3A4 A-290G foi associada a um aumento de 12,4% da concentração de LDL, no final da terapia com atorvastatina (35). Também na população chinesa, em pacientes tratados com sinvastatina, um estudo concluiu que a variante alélica CYP3A4*4 está associada à diminuição funcional da atividade do CYP3A4 e aumenta a redução de

colesterol total e o nível de triglicéridos em comparação com indivíduos homozigotas com alelos de referência (36).

Do ponto de vista do papel destes genes na segurança do tratamento, foram analisados recentemente 68 casos de miopatia induzida por estatinas, num estudo retrospectivo, onde se analisou a associação entre o genótipo da CYP3A e o risco e gravidade da miopatia, através dos níveis de CK. Os resultados indicaram que a gravidade estava associada à presença de duas cópias do haplótipo CYP3A5*3, mas sem associação ao risco (37).

Quanto à subfamília CYP2C, o haplótipo CYP2C9*3 tem sido associado à duração da exposição sistêmica da fluvastatina, mas não com a redução dos níveis de colesterol (33).

A influência da variação genética no CYP2D6 na eficácia da sinvastatina também tem sido estudada com resultados incoerentes, uma vez que alguns estudos sugerem que a resposta ao tratamento com sinvastatina está inversamente relacionada com a atividade enzimática (33). Em doentes medicados com atorvastatina e que apresentam as variantes CYP2D6*4 foi verificada uma probabilidade 2,5 vezes superior de aparecimento de miopatia (2).

Conclusões contraditórias entre os estudos individuais devem-se maioritariamente ao limitado tamanho da amostra de alguns estudos, o que diminui a probabilidade de obter resultados reprodutíveis (33). Além disso, as diferenças no desenho dos estudos (dose, duração do tratamento) e diferenças nas contribuições relativas das proteínas CYP no metabolismo de diferentes estatinas podem influenciar esses resultados (38).

Por outro lado, foi demonstrado que um dos metabolitos da atorvastatina, a lactona deste fármaco, farmacologicamente inativo, está 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 UGTs, uma família de enzimas de fase II, em que algumas destas apresentam elevado grau de polimorfismo. A lactonização da atorvastatina está fortemente correlacionada com a proteína UGT1A3 e com o mRNA *UGT1A3*, mas não com a proteína UGT1A1 ou com o seu mRNA.

Através de uma análise em que relacionaram o genótipo com o fenótipo, verifica-se que o polimorfismo de um único nucleótido (SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*) *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, respetivamente. Em voluntários a receber uma dose de 20 mg de atorvastatina, foi observado que 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*, respetivamente, que nos indivíduos com o genótipo *UGT1A3*1/*1*. Estes dados confirmam então que há um aumento da lactonização da atorvastatina em portadores do alelo variante *UGT1A3*2 in vivo*, sugerindo que o gene *UGT1A3* é um gene candidato que pode influenciar a resposta dos indivíduos ao tratamento com atorvastatina (39).

4.1.2 – Proteínas transportadoras de fármacos que afetam a terapêutica com estatinas

As proteínas transportadoras estão envolvidas na absorção, distribuição e excreção renal dos compostos mais hidrofílicos, assim como na eliminação hepatobiliar de todas as estatinas. Para além disso, a própria absorção hepática das estatinas, da qual depende a sua ação farmacológica, é também mediada por transportadores de influxo, entre os quais se destacam os polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATPs – “*Organic Anion Transporting Polipeptides*”). A absorção celular das estatinas mediada pelos OATPs não só constitui 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. Efetivamente, o transportador OATP1B1, codificado pelo gene *SLCO1B1*, expresso no fígado, foi o primeiro destes genes a ser considerado um determinante na variabilidade interindividual na resposta às estatinas (40–42).

Vários estudos demonstraram que dois SNPs do gene *SLCO1B1* (A388G e T521C) podem afetar 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 A388G existe sem a presença do SNP T521C, está normalmente associado a uma maior atividade do transportador OATP1B1, e

consequentemente a uma menor concentração plasmática dos seus substratos. Quanto aos haplótipos *SLCO1B1**5, onde apenas existe o SNP T521C, e *SLCO1B1**15, que se caracteriza pela presença dos dois SNPs (T521C e A388G), estão associados a uma atividade reduzida do transportador e, por isso, ocorre um aumento da concentração plasmática dos seus substratos (40–42).

Em termos do efeito destes polimorfismos na segurança das estatinas, Link *et al.*, referem que o SNP 521T>C está fortemente associado à miopatia induzida pela sinvastatina. 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, conferindo aos portadores de uma única cópia do alelo 521C um *odds ratio* de 4,3 (43).

Tem sido demonstrado que, embora todas as estatinas sejam substratos do transportador OATP1B1, os efeitos dos polimorfismos, do gene *SLCO1B1*, na concentração plasmática variam conforme a estatina em uso. Verificou-se que o efeito é maior no β -hidroxiácido da sinvastatina, onde a área sob a AUC é 221% maior em indivíduos com o genótipo 521CC do que em indivíduos com o genótipo 521TT. Quanto às restantes estatinas, o aumento verificado é de 173% na pitavastatina, 144% na atorvastatina, 90% na pravastatina e 87% na rosuvastatina. Quanto à fluvastatina, este SNP não parece ter 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 atividade do transportador OATP1B1 está diminuída (40).

Outros transportadores de influxo têm sido caracterizados como marcadores da resposta às estatinas, nomeadamente, o *SLCO2B1* no caso de pravastatina e *SLC15A1* no caso da fluvastatina. O *SLCO2B1* está também envolvido na captação hepática da pravastatina, assim como o *SLCO1B1*, pelo que é importante estudar as variações que podem contribuir para a variação à resposta interindividual à pravastatina. Foi identificado um haplótipo *SLCO2B1**3, que codifica um transportador de função reduzida *in vitro*, mas não foi associado a alterações da exposição sistémica de fármacos *in vivo*. Quanto às variantes genéticas mais comuns do *SLCO1B1* (A388G, T521C) representam-se isoladamente ou juntas como haplótipos *1A (nenhum), *1B (A388G),

*5 (T521C) e *15 (A388G, T521C). Vários estudos de dose única de pravastatina indicaram que o haplótipo *1B foi associado à diminuição plasmática da AUC, acelerando a absorção hepatocelular, enquanto os haplótipos *5 e *15 foram associados ao aumento plasmática da AUC, atrasando a captação hepatocelular (33,44). O haplótipo SLCO1B1 *17 (G11187A), também foi associado ao aumento plasmático da AUC e à redução da síntese de colesterol intracelular (33). Nos portadores do SLCO1B1*5 foi relatada uma redução do colesterol total comparativamente com não portadores. Além disso, 37% dos portadores do alelo C do SLCO1B1*5 apresentaram miopatia durante a terapia com sinvastatina, comparado com apenas 25% dos pacientes com o genótipo do tipo selvagem. Por este motivo, em 2010, foi sugerido que as doses altas de sinvastatina devem ser evitadas em portadores deste polimorfismo e que a genotipagem SLCO1B1 deve ser incorporada na prática clínica para melhorar a segurança com terapia de alta dose (2).

A excreção hepatobiliar das estatinas é mediada pelo ABCC2 e pelo ABCB1 bem como pelo ABCG2 e pelo ABCB11, que são transportadores conhecidos por interagirem com xenobióticos lipofílicos (33). Conhece-se variabilidade genética no ABCC2, mas existem poucos estudos no contexto de transporte de estatinas. O ABCB1 codifica a glicoproteína-P, que está envolvida no transporte de muitos fármacos. Um número de variações não silenciosas do ABCB1 responsáveis por alterar a função proteica, incluindo C1236T, C3435T e G2677T/A, foram testados para determinar possíveis associações com a eficácia das estatinas (33,38). O polimorfismo G2677T/A foi significativamente associado com a reduções do nível de colesterol total. Os pacientes com variação ABCB1 C1236T apresentam maiores reduções tanto nos níveis de C-LDL como nos de CT. Em alguns, mas não em todos os estudos, a variante ABCB1 C3435T demonstrou efeitos similares na redução de CT e C-LDL. Essas variantes também podem estar associadas à incidência reduzida de mialgias induzidas pela sinvastatina(2,38). Na terapêutica com atorvastatina, observou-se uma associação entre os polimorfismos ABCB1 rs3789244 ou rs1922242 e a incidência de enfarte do miocárdio (45).

A remoção do colesterol das células periféricas requer um transporte ativo que é mediado pela ABCA1. Um haplótipo de ABCA1 pode atenuar a resposta da apoA1 às estatinas, segundo análises farmacogenéticas preliminares (33).

O ABCG5 e a ABCG8 são transportadores que no enterócito vão limitar a absorção intestinal e no hepatócito vão aumentar a excreção biliar de colesterol (33).

Mutações que levem à perda de função nos genes destes transportadores, apesar de raras, levam a uma sitosterolemia, uma doença caracterizada por hipercolesterolemia derivada do aumento da absorção intestinal de colesterol e diminuição da sua secreção biliar (46).

A resistência do C-LDL, à terapêutica com estatinas, pode estar relacionado com um aumento da absorção intestinal de colesterol através das ABCG5 e ABCG8, tornando-os alvos para análise farmacogenética. Já existe alguma evidência de que uma variante da ABCG8 está associada à resposta do C-LDL às estatinas (33).

4.1.3 – Genes envolvidos na resposta farmacodinâmica às estatinas

As variações genéticas em qualquer um dos múltiplos genes envolvidos no metabolismo do colesterol, secreção de lipoproteínas, ou clearance de lipoproteínas têm o potencial para afetar a extensão da resposta hipolipemiante das estatinas e consequentemente a redução de riscos de DCV. Além disso, podem também alterar os efeitos pleiotrópicos associados às estatinas (47).

As variações genéticas na HMG-CoA redutase são pouco estudadas. O estudo PRINCE relatou duas variantes na região não codificante do gene da HMG-CoA redutase em *linkage disequilibrium* (SNPs 12 e 29) associadas com a intensidade da redução do C-LDL. Portadores do haplótipo constituído por esses SNPs demonstraram reduções menores do C-LDL do que os não portadoras (48). Estes foram os únicos dois SNPs encontrados entre 148 avaliados na população caucasiana, neste estudo. No entanto, esta conclusão não foi replicada no estudo de coorte ACCESS (49).

Muitos genes envolvidos na estrutura, secreção e catabolismo das lipoproteínas foram estudados de modo a perceber qual a sua influência relativamente à resposta das estatinas. A maioria dos estudos assentam sobre os LDLR, na proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) e na apolipoproteína E (apoE). Os LDLR são os primeiros candidatos a testes farmacogenéticos, uma vez que estão diretamente implicados no mecanismo de redução do C-LDL mediado pelas estatinas. Além disso, as raras mutações com perda de função no gene que codifica os LDLR originam

hipercolesterolemia familiar (HF), uma doença caracterizada por elevados níveis de colesterol plasmático e aumento do risco de mortalidade. Pacientes com HF tratados com estatinas apresentam respostas variáveis ao tratamento, dependendo da mutação do LDLR. Portadores de mutações de perda de função parecem responder melhor comparativamente aos portadores do LDLR inativo (33). Segundo, pequenos estudos, variações menos disfuncionais e mais comuns do LDLR podem alterar a resposta em indivíduos sem HF, mas nenhuma dessas associações foram replicadas em populações maiores, em estudos como o PRINCE ou o ACCESS (48–51).

O gene mais estudado relacionado com a estrutura e metabolismo das lipoproteínas é o que codifica a apoE, uma proteína que interage com o LDLR para promover a clearance hepática de partículas. Foram identificadas três principais variantes, e3, que codifica o tipo selvagem, e2 e e4, que contêm uma variante não silenciosa, que provoca alteração na função proteica. Sendo que os portadores da variante e4 apresentam a resposta hipolipemiante reduzida e os portadores da variante e2 a resposta aumentada (48,49).

Existem relatos de polimorfismos no gene que codifica a apoB, a proteína estrutural mais importante tanto no LDL como nas lipoproteínas ricas em triglicéridos, que podem alterar a resposta ao C-LDL, enquanto que variações no gene que codifica a apoA1, a proteína estrutural mais importante no HDL, pode alterar a resposta ao C-HDL (48,49,51–56).

Várias proteínas modelam o conteúdo lipídico das lipoproteínas, através de mecanismos como a transferência de lípidos entre lipoproteínas e como a lipólise. A CETP catalisa a transferência entre o HDL e as lipoproteínas ricas em triglicéridos, sendo que uma variação neste gene, em particular uma variante TaqIB localizada no intrão 1, demonstrou estar associada a concentrações de HDL e risco de DCV abaixo dos valores basais (33).

Outros genes moduladores de lípidos que também foram alvos de estudo foram os genes da proteína de transferência de triglicéridos microssomal (MTP), que também codificam a proteína de transferência de lípidos, e os genes da lipase, a lipoproteína lipase (LPL) e a lipase hepática (LIPC). Foi demonstrado que uma variante no promotor do gene MTP está associada na resposta aos triglicéridos e com o risco de doença

coronária, uma variante na LPL pode alterar a resposta ao CT ou ao C-HDL e uma variante na LIPC pode alterar a resposta ao C-HDL (33).

Embora se saiba que as variações nos genes envolvidos na biossíntese do colesterol ou produção e clearance de lipoproteínas contribuem para as concentrações plasmática dos lípidos, os estudos conhecidos não comprovam a ligação direta entre as variações genéticas e a resposta às estatinas. As limitações metodológicas apresentadas pelos estudos, como a falta de capacidade estatística e a própria natureza do objetivo definido têm contribuído para a falta de sucesso na obtenção de respostas. O processo que leva à redução dos valores dos lípidos através do uso de estatinas é complexo, fazendo com que o estudo de genes isolados não se traduza em respostas úteis. Novas abordagens têm usado como estratégia a análise de múltiplos genes alvo, mas não obtendo ainda resultados sobre a influência destas variações genéticas. Esta abordagem, assim como estudos de associação do genoma completo ou ligação genética juntamente com o uso de maiores populações podem conduzir a resultados mais produtivos que os estudos anteriores (33).

4.1.4 – Influência genética nas reações adversas às estatinas

Uma aplicação bastante promissora da farmacogenética na terapêutica com estatinas é o uso da genética para uma avaliação previa onde se identifique os indivíduos suscetíveis às reações adversas do tratamento. Mesmo a terapêutica com estatinas sendo relativamente bem tolerada, algumas reações adversas mais graves podem surgir, tais como insuficiência hepática severa e miopatias, e surgem em todas as estatinas apesar de em diferentes graus (28).

Sendo muito elevado o número de doentes medicados com estatinas, apesar das suas reações adversas serem raras, o seu número torna-se considerável e alvo de preocupação (57).

Para além dos fatores relacionados com a farmacocinética associados ao risco de miopatia, discutidos anteriormente, tais como o SLC1B1 ou CYP2D6, outros genes poderão estar envolvidos nessa suscetibilidade. A análise farmacogenética da miopatia induzida por estatinas é, no entanto, limitada maioritariamente por não se conhecer os mecanismos fisiológicos por detrás desta doença. Esta poderá estar ligada à disfunção mitocondrial, mais concretamente no complexo I da cadeia respiratória. Inicialmente

pensava-se que resultava da depleção do colesterol a nível intracelular e das alterações na fluidez da membrana celular, mas atualmente pensa-se que nada tem a ver com a depleção do colesterol e foi sugerido que está dependente da depleção da Coenzima Q10, que também é um derivado da via do mevalonato (58,59).

A Coenzima Q10 faz parte da cadeia de respiração mitocondrial, estando também envolvida na manutenção da função celular. A terapêutica com estatinas faz com que a concentração plasmática e muscular de Coenzima Q10 diminua. Apesar de se defender o uso de suplementos de Coenzima Q10 durante o uso de estatinas para diminuir o desconforto muscular e o risco de miopática, ainda não há evidência da sua eficácia (60–64).

Outra hipótese para a causa de miopatia provocada pelas estatinas é a destas prejudicarem o funcionamento das bombas de iões intracelulares, modificando as concentrações de Na^+ e Ca^{2+} , o que altera a condutividade da célula ou induz a apoptose (65,66).

Um outro estudo genético a 10 candidatos analisou a associação de 19 SNPs envolvidos na homeostase vascular com o aumento de valores de CK induzido por estatinas, e verificou que o polimorfismo no gene do recetor 1 da angiotensina II, uma proteína multifuncional, e o gene que codifica a óxido nítrico sintase 3, uma enzima envolvida no relaxamento muscular e na agregação das plaquetas, estavam associados com os níveis plasmáticos de CK (37).

5 – A farmacogenômica no desenvolvimento de novos fármacos

Baseado no conhecimento de mutações genéticas, avanços recentes na farmacologia de base genética permitiram o desenvolvimento de novos tratamentos para a hipercolesterolemia, principalmente associadas à HF.

O tratamento da HF deve ser iniciado assim que é feito um diagnóstico, de modo a diminuir os valores de colesterol e reduzir e controlar os fatores de risco. A primeira linha de tratamento passa pelas estatinas em monoterapia ou em associação com outros antidislipidêmicos. No entanto, mesmo assim alguns doentes não conseguem alcançar os valores pretendidos e daí a importância dos novos medicamentos (1). Na figura 5.1 encontram-se esquematizados os mecanismos de ação das diferentes opções terapêuticas para a HF.

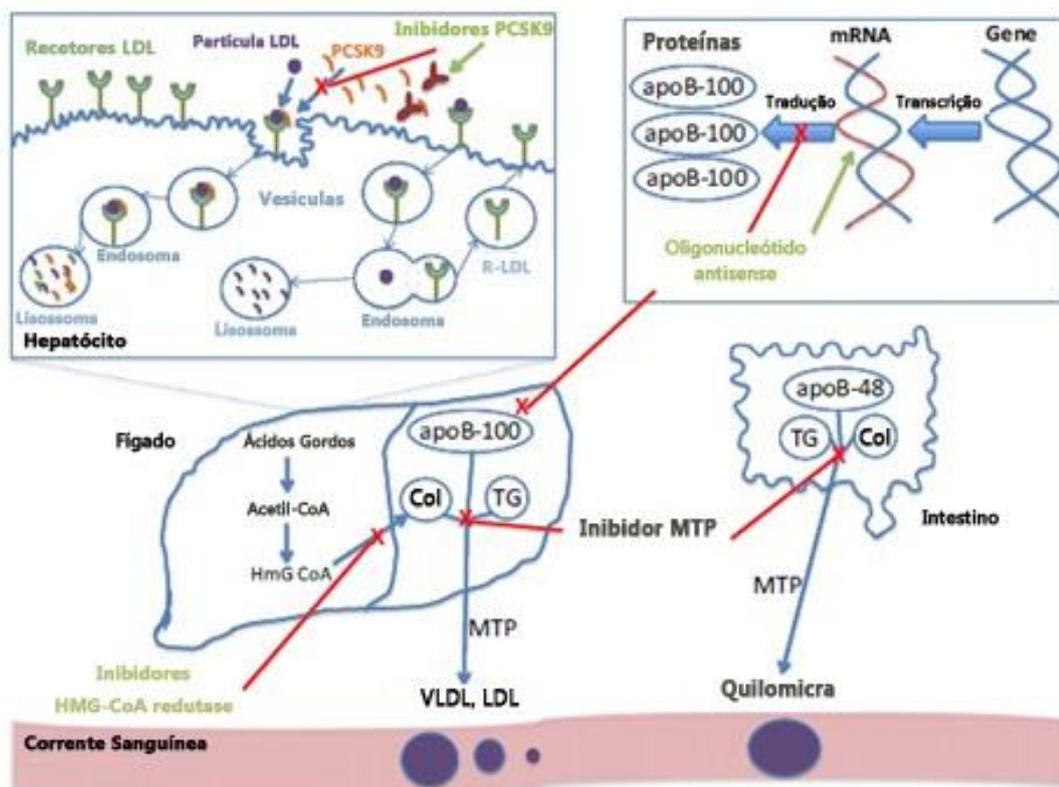


Figura 5.1 – Mecanismos de ação das diversas opções terapêuticas para a hipercolesterolemia familiar. Adaptado de (1).

5.1 – Fármacos com atuação na PCSK9

A protease de serinas PCSK9 é uma enzima responsável pela degradação dos recetores de LDL do fígado. Esta resulta da tradução do gene PCSK9, o que leva a que indivíduos com mutações neste gene tenham alterações de C-LDL. Uma maior expressão do gene levará ao aumento da degradação dos LDLR, aumentando a sua concentração plasmática. Enquanto que mutações que reduzam a função enzimática estão relacionadas com a diminuição do C-LDL (67,68).

Diferentes abordagens terapêuticas têm sido tomadas com o intuito de inibir o PCSK9 e aumentar a expressão dos LDLR nas membranas dos hepatócitos, seja em monoterapia ou em terapêutica conjunta com estatinas e/ou ezetimiba. As mais promissoras são o uso de dois anticorpos monoclonais específicos, o evolocumab e o alirocumab que já se encontram em testes de fase III (69,70).

A *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA) já aprovaram o uso do evolocumab para tratamento de formas homozigóticas e heterozigóticas de hipercolesterolemia familiar, juntamente com dieta adequada e a dose máxima de estatinas tolerada. Poderá também ser usado, em associação com outros antidislipidémicos, para diminuir ainda mais os valores de C-LDL em doentes com DCV. Já o alirocumab apenas está aprovado para o uso em formas heterozigóticas. Uma meta-análise recente e sistemática de 8833 indivíduos confirmou a eficácia e segurança dos inibidores do PCSK9 na diminuição dos valores lipídicos e na mortalidade, apesar de alguns dos estudos serem de pequena duração (12 semanas). Quando administrados juntamente com estatinas, o tempo de semi-vida destes anticorpos é diminuído visto aquelas favorecerem a expressão do PCSK9. Assim, há um consequente aumento da eliminação mediada pelos anticorpos reduzindo a curva de concentração plasmática (15,71).

Outra possível alternativa para reduzir o efeito do PCSK9 é inibir a sua síntese. O inclisiran pertence à classe de pequenas moléculas de RNA de interferência (siRNA) e atua por ligação intracelular ao complexo silenciador induzido por RNA (*RNA induced silencing complex* – RISC). Esta ligação permite ao complexo fazer uma clivagem seletiva no mRNA que codifica o PCSK9. Como uma única ligação siRNA-RISC consegue clivar vários transcritos, a inibição da síntese PCSK9 é prolongada. No primeiro teste duplamente cego, randomizado e tendo o placebo como controlo (o teste

ORION-1), foi administrado inclisiran a indivíduos com elevado C-LDL e elevado risco CV, que tratados com estatinas e/ou ezetimiba não atingiram os valores de C-LDL pretendidos. O inclisiran foi administrado em diferentes doses, com uma ou duas injeções (ao dia 1 e dia 90), em 358 indivíduos. Independentemente da dose ou posologia, o fármaco conduziu a uma redução do C-LDL entre os 39% e os 46% em 240 dias em relação ao placebo. Em termos de segurança, dos indivíduos tratados com inclisiran, 5% apresentaram pequenas reações na zona de administração e quatro sofreram um aumento transitório nas aspartato e alanina aminotransferases hepáticas (72).

5.2 – Mipomersen

O mipomersen é um oligonucleótido antisense de segunda geração que se liga à sequência de *mRNA* que codifica a apoB, resultando na degradação do seu *mRNA* e assim inibindo a tradução dessa proteína. O seu desenvolvimento foi baseado no conhecimento de uma mutação genética hereditária do gene apoB que leva à hipolipoproteinemia (níveis anormalmente baixos de lípidos no sangue). Quando administrado o Mipomersen é transportado para o fígado onde se liga ao *mRNA*, levando à sua degradação por ação seletiva das ribonucleases, inibindo a tradução em proteína apoB. Este fármaco demora 4 a 6 meses a atingir concentrações estáveis e tem uma semi-vida de 30 dias (73,74).

Uma meta análise de 8 estudos com mipomersen em que 5 usaram uma dosagem de 200mg e 3 usaram 50 a 400mg com *follow-up* de 6 a 26 semanas, concluíram que a redução média do C-LDL foi 32%, dos triglicéridos 36%, da apoB 33% e da lipoproteína A 26%. Os efeitos secundários comuns nestes estudos foram o risco aumentado de reações no local de injeção, sintomas similares aos da gripe, alanina aminotransferases até três vezes superiores aos valores de segurança e esteatose hepática (75–78).

Apesar de ter demonstrado eficácia tanto em HF homozigótica como em HF heterozigótica, o Mipomersen apenas se encontra aprovado para uso para tratamentos, nos USA, em HF homozigótica (15).

5.3 – Lomitapida

A proteína de transferência de triglicéridos microssomal (MTP) é essencial na transferência de triglicéridos para a criação das lipoproteínas apoB e conseqüentemente na produção de quilomicra e VLDL nos enterócitos e hepatócitos. Ao inibir a MTP os valores plasmáticos de todas as frações de lipoproteínas diminuem, sendo que o único inibidor aprovado para tal é a lomitapida (79–81).

A biodisponibilidade oral da lomitapida é muito baixa, aproximadamente 7%, atingindo uma concentração plasmática máxima ao fim de 6 horas após a administração. O tempo de semi-vida é de 39,7 horas e um terço da eliminação é feita sob a forma de metabolito por via renal e 53% por via fecal. Os metabolitos da lomitapida não são biologicamente ativos. Este fármaco é um substrato do CYP3A4, sendo que a sua administração em conjunto com inibidores moderados a fortes do CYP3A4 é contraindicada, enquanto que com inibidores fracos a dose de lomitapida tem que ser limitada a 30mg (81).

A lomitapida tem sido testada sobretudo em HF homozigótica visto não atuar nos LDLR, mas sim na redução do metabolismo das fontes de LDL (81).

Num estudo, em 29 indivíduos com HF homozigótica, a adição de lomitapida resultou numa redução do C-LCL em 50% e triglicéridos em 45%, em 26 semanas de tratamento, o que são resultados bastante significativos (82).

Em termos de segurança, os efeitos adversos mais comuns em vários testes realizados foram náuseas, aumento da frequência de defecções, desconforto abdominal, aumento das aminotransferases hepáticas e esteatose hepática (82–84).

6 – Conclusão

A farmacogenómica na terapêutica das dislipidemias evidencia-se essencialmente na resposta às estatinas e está a ser utilizada como ponto de partida para o desenvolvimento de novas classes terapêuticas.

As estatinas são medicamentos indicados como primeira linha no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção das doenças cardiovasculares associadas a aterosclerose. A capacidade de redução do colesterol total e do C-LDL difere entre as várias estatinas e depende da dose administrada. As estatinas apresentam muitas diferenças farmacocinéticas entre si. Muitos fármacos podem modificar seu o metabolismo, aumentando os efeitos adversos e expondo o paciente a um maior risco. Quanto à farmacodinâmica, as estatinas são bastante seletivas para a enzima HMG-CoA redutase e os efeitos pleiotrópicos parecem também estar envolvidos na proteção das DCV.

Relativamente à farmacogenómica, os determinantes genéticos da farmacocinética parecem ser mais relevantes do que os determinantes genéticos de farmacodinâmica no controlo da variação interindividual na eficácia e segurança das estatinas. Os efeitos na eficácia são limitados, com a maioria das evidências focadas nas alterações no efeito da redução do C-LDL e com menor evidência relacionadas aos eventos cardiovasculares. O maior efeito está relacionado com a segurança, mais propriamente com a miopatia, que é a reação adversa mais grave, apesar de relativamente incomum, mesmo com predisposição genética. Os principais fatores genéticos identificados até agora estão associados a vários genes, tais como o gene CYP3A4, o gene CYP2D6, o gene ABCB1, o gene SLCO1B1, o gene que codifica a apoA, o gene que codifica a apoB, o gene que codifica a apoE, o gene que codifica os LDLR, o gene MTP, o gene PCSK9 e o gene UGT1A3.

Estudos futuros poderão vir a identificar novos fatores genéticos de interesse, estudos esses que deverão tendencialmente considerar a estratificação da população por historial genético e por tipo de estatina prescrita.

Numa outra frente, novas terapias surgiram baseadas em condições genéticas identificadas e tais avanços tecnológicos, baseados na farmacogenómica, estão a alterar drasticamente o panorama terapêutico para os pacientes, numa perspetiva promissora para doentes com HF e dislipidemias no geral.

Os inibidores de PCSK9, o mipomersen e a lomitapida representam uma mudança na abordagem da terapia hipolipemiante. Esses fármacos estão a expandir o foco dos mecanismos convencionais que visavam até aqui, essencialmente proteínas, para aplicar inovações provenientes da sequenciação genética e da tecnologia antisense.

Em conclusão, as informações farmacogenéticas e farmacológicas poderão ser combinadas para melhorar ainda mais a eficácia, reduzir efeitos adversos e melhorar a adesão à terapêutica antidislipidêmica. Existe também um grande potencial para identificação de outros alvos terapêuticos pelos mesmos meios.

7 – Referências

1. Marbach JA, McKeon JL, Ross JL, Duffy D. Novel treatments for familial hypercholesterolemia: Pharmacogenetics at work. *Pharmacotherapy*. 2014;34(9):961–72.
2. Maxwell WD, Ramsey LB, Johnson SG, Moore KG, Shtutman M, Schoonover JH, et al. Impact of Pharmacogenetics on Efficacy and Safety of Statin Therapy for Dyslipidemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1172–90.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058.
4. European Medicine Agency. Position paper on terminology in pharmacogenetics discussion at the pharmacogenetics expert group. *Eur Med Agency - Comm Propr Med Prod* [Internet]. 2002;(November):1–6. Available from: <http://www.emea.eu.int>
5. Dislipidemia - Fundação Portuguesa Cardiologia [Internet]. [cited 2018 Apr 27]. Available from: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>
6. Pereira M, Vaz IR, Marques J, Silva A, Polónia J. Reações Adversas Cardiovasculares - Dislipidemia. *Guia Reações Adversas a Medicam*. 2013;102–4.
7. Rang HP, Dale MM. Aterosclerose e metabolismo de lipoproteínas. In: *Farmacologia de Rang & Dale*. 8ª. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 364–1939.
8. About Cholesterol | American Heart Association [Internet]. 2018 [cited 2018 Apr 10]. Available from: <http://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/about-cholesterol>
9. Pirahanchi Y, Bhimji SS. Biochemistry, LDL Cholesterol [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2018 Aug 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30137845>
10. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins [Internet]. Endotext. MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2018 May 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247089>
11. Cortez-Dias N, Martins SR, Belo A, Fiúza M. Caracterização do perfil lipídico nos utentes dos cuidados de saúde primários em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(12).
12. Direcção-Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica nas Dislipidémias no Adulto. 2017;(019/2011):1–17. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/.../norma-n-0192011-de-28092011-png.aspx>
13. Amorim J. Tratamento com estatina no diabético tipo 2. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab* [Internet]. 2013;8(1):50–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1646343913000096>

14. Lamiquiz-Moneo I, Baila-Rueda L, Bea AM, Mateo-Gallego R, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, et al. ABCG5/G8 gene is associated with hypercholesterolemias without mutation in candidate genes and noncholesterol sterols. *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1432–1440.e4.
15. Cicero AFG, Bove M, Borghi C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of non-statin treatments for hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2018;14(1):9–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1416094>
16. Gryn SE, Hegele RA. Pharmacogenomics, lipid disorders, and treatment options. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(1):36–47.
17. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X, Warren HR, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014;5:1–10.
18. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, Faulkner DA, Wong JMW, De Souza R, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):380–7.
19. Kaddurah-Daouk R, Baillie RA, Zhu H, Zeng ZB, Wiest MM, Nguyen UT, et al. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment. *PLoS One*. 2011;6(10).
20. Marques FB. Fármacos inibidores da redutase da HMGCoA. *Rev Port Clínica Geral*. 2001;17:142–8.
21. De Angelis G. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract*. 2004;58(10):945–55.
22. Hua S, Ma C, Zhang J, Li J, Wu W, Xu N, et al. Influence of APOA5 locus on the treatment efficacy of three statins: Evidence from a randomized pilot study in Chinese subjects. *Front Pharmacol*. 2018;9(APR):1–8.
23. Infarmed. *Recomendações Terapêuticas*. Vol. 1, Estatinas. 2016.
24. Davignon J. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation* [Internet]. 2004;109(23_suppl_1):III-39-III-43. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a>
25. Igel M, Sudhop T, VonBergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(5):357–64.
26. Davidson MH, Toth PP. Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;47(2):73–104.
27. Fonseca FAH. Farmacocinética das estatinas. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85:9–14.
28. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: Implications for therapeutic selection. *Am J Med*. 2001;111(5):390–400.

29. Baker WL, Datta R. Pitavastatin: A New 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor for the treatment of hyperlipidemia. *Adv Ther.* 2011;28(1):13–27.
30. Eggertsen R, Andreasson A AL. Effects of treatment with a commercially available St John's Wort product (Movina) on cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia treated with simvastatin. *Scand J Prim Heal Care.* 2007;25(3):154–9.
31. Gordon RY, Becker DJ RD. Reduced efficacy of rosuvastatin by St. John's Wort. *Am J Med.* 2009;122(2):e1-2.
32. Calza L. Long-term use of rosuvastatin: A critical risk benefit appraisal and comparison with other antihyperlipidemics. *Drug Healthc Patient Saf.* 2009;1(1):25–33.
33. Mangravite LM, Thorn CF, Krauss RM. Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(6):360–74.
34. Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, Fromm MF, et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics.* 2004;14(8):523–5.
35. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2004;93(1):104–7.
36. Wang A, Yu BN, Luo CH, Tan ZR, Zhou G, Wang LS, et al. Ile118Val genetic polymorphism of CYP3A4 and its effects on lipid-lowering efficacy of simvastatin in Chinese hyperlipidemic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;60(12):843–8.
37. Ruano G, Thompson PD WA, Smith A, Kocherla M HT et al. Physiogenomic analysis links serum creatine kinase activities during statin therapy to vascular smooth muscle homeostasis. *Pharmacogenomics.* 2005;6:865–72.
38. Fiegenbaum M, Da Silveira FR, Van Der Sand CR, Van Der Sand LC, Ferreira MEW, Pires RC, et al. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(5):551–8.
39. Riedmaier S, Klein K, Hofmann U, Keskitalo JE, Neuvonen PJ, Schwab M, Niemi M ZU. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) polymorphisms affect atorvastatin lactonization in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(1):65–73.
40. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Nature.* 2009;87:130–3.
41. Couvert P, Giral P, Dejager S, Gu J, Huby T, Chapman MJ, Bruckert E CA. Association between a frequent allele of the gene encoding OATP1B1 and enhanced LDL-lowering response to fluvastatin therapy. *Pharmacogenomics.* 2008;9(9):1217–27.

42. Zhang W, Chen BL, Ozdemir V, He YJ, Zhou G, Peng DD, Deng S, Xie QY, Xie W, Xu LY, Wang LC, Fan L, Wang A ZH. SLCO1B1 521T-->C functional genetic polymorphism and lipid-lowering efficacy of multiple-dose pravastatin in Chinese coronary heart disease patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):346–52.
43. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M CR. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med.* 2008;359(8):789–99.
44. Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, Fromm MF, Neuvonen M, Kyrklund C, et al. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics.* 2004;14(7):429–40.
45. Peters BJ, Rodin AS, Klungel OH, Duijn CM Van, Stricker BHC, Boer A De, et al. Pharmacogenetic interactions between ABCB1 and SLCO1B1 tagging SNPs and the effectiveness of statins in the prevention of myocardial infarction. *Pharmacogenomics.* 2010;11(8):1065–76.
46. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin N V., Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science (80-).* 2000;290(5497):1771–5.
47. PJ G. Pleiotropic effects of statins: moving beyond cholesterol control. *urr Atheroscler Rep.* 2005;7:34–9.
48. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L. Pharmacogenetic Study of Statin Therapy. 2008;291(23):2821–7.
49. Thompson JF, Man M, Johnson KJ, Wood LS, Lira ME, Lloyd DB, et al. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(6):352–8.
50. Salazar LA, Hirata MH, Quintao EC H, RD. Lipid-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin is influenced by polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor gene in Brazilian patients with primary hypercholesterolemia. *J Clin Lab Anal.* 2000;14:125–31.
51. Lahoz C, Pena R, Mostaza JM LF, Garcia-Iglesias MF TM et al. Baseline levels of low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) and the AvaII polymorphism of the low-density lipoprotein receptor gene influence the response of low-density lipoprotein cholesterol to pravastatin treatment. *Metabolism.* 2005;54:741–7.
52. Ojala JP, Helve E, Ehnholm C A-S, K, Kontula KK TM. Effect of apolipoprotein E polymorphism and XbaI polymorphism of apolipoprotein B on response to lovastatin treatment in familial and non-familial hypercholesterolaemia. *Intern Med.* 1991;230:397–405.
53. Ye P, Shang Y DX. The influence of apolipoprotein B and E gene polymorphisms on the response to simvastatin therapy in patients with hyperlipidemia. *Chin Med Sci J.* 2003;18:9–13.

54. Guzman EC, Hirata MH, Quintao EC H, RD. Association of the apolipoprotein B gene polymorphisms with cholesterol levels and response to fluvastatin in Brazilian individuals with high risk for coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38:731–6.
55. Kajinami K, Brousseau ME L-FS, Ordoas JM SE. Gender-specific effects of estrogen receptor alpha gene haplotype on high-density lipoprotein cholesterol response to atorvastatin: interaction with apolipoprotein AI gene polymorphism. *Atherosclerosis.* 2005;178:331–8.
56. Sorkin SC, Forestiero FJ, Hirata MH G, EC, Cavalli SA BM et al. APOA1 polymorphisms are associated with variations in serum triglyceride concentrations in hypercholesterolemic individuals. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43:1339–45.
57. Meyboom RH EI. Rosuvastatin and the statin wars—the way to peace. *Lancet.* 2004;364:1997–9.
58. Sirvent P, Mercier J, Vassort G L, A. Simvastatin triggers mitochondria-induced Ca²⁺ signaling alteration in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329:1067–75.
59. SK B. Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity. *Muscle Nerve.* 2005;31:572–80.
60. Turunen M, Olsson J DG. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1660:171–99.
61. Kagan T, Davis C, Lin L ZZ. Coenzyme Q10 can in some circumstances block apoptosis, and this effect is mediated through mitochondria. *Ann NY Acad Sci.* 1999;887:31–47.
62. Rundek T, Naini A, Sacco R CK, S D. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch Neurol.* 2004;61:889–92.
63. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A LS, Uccioli L CS et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMGCoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol.* 1993;33:226–9.
64. JJ N. HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q10. *Cardiol Rev.* 2005;13:76–9.
65. Thompson PD, Clarkson P KR. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289:1681–90.
66. Gray DF, Bundgaard H, Hansen PS B, KA, Mihailidou AS JW et al. HMG CoA reductase inhibition reduces sarcolemmal Na(+)-K(+) pump density. *Cardiovasc Res.* 2000;47:329–35.
67. Davignon J, Dubuc G SN. The influence of PCSK9 polymorphisms on serum low-density lipoprotein cholesterol and risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2010;12:308–15.

68. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264–72.
69. Cicero AF, Tartagni E ES. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:1023–30.
70. Pucci G, Cicero AF, Borghi C et al. Emerging biologic therapies for hypercholesterolaemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17:1077–87.
71. Squizzato A, Suter MB, Nerone M, Giugliano RP, Dentali F, Maresca AM, et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2017;12(7):1043–53.
72. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376:1430–40.
73. Geary RS, Baker BF C ST. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (kynamro((R))): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:133–46.
74. Yu RZ, Lemonidis KM, Graham MJ et al. Cross-species comparison of in vivo PK/PD relationships for second-generation antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein B-100. *Biochem Pharmacol.* 2009;77:910–9.
75. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375:998–1006.
76. Stein EA, Dufour R, Gagne C et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2012;126:2283–92.
77. Akdim F, Visser ME, Tribble DL et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2010;105:1413–9.
78. Panta R, Dahal K KS. Efficacy and safety of mipomersen in treatment of dyslipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol.* 2015;9:217–225.
79. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science (80-).* 1992;258:999–1001.
80. Di Leo E, Lancellotti S, Penacchioni JY et al. Mutations in MTP gene in abeta- and hypobeta-lipoproteinemia. *Atherosclerosis.* 2005;180:311–8.

81. Berberich AJ HR. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:1261–8.
82. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381:40–6.
83. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterol. *N Engl J Med.* 2007;356:148–56.
84. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ RD. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pr Cardiovasc Med.* 2008;5:497–505.