

GUILHERME ROSA DO NASCIMENTO

**Impacto do polimorfismo genético do polipeptídeo
transportador de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1) na eficácia
e segurança da atorvastatina**

Araraquara
2015

Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Campus de Araraquara
Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia

**Impacto do polimorfismo genético do polipeptídeo
transportador de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1) na eficácia
e segurança da atorvastatina**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Farmácia-
Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade
Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”,
para obtenção do grau de Farmacêutico-
Bioquímico

Guilherme Rosa do Nascimento

Orientador: Prof. Dra. Natália Valadares de Moraes

Araraquara

2015

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha mãe Vera Lúcia Francisco Rosa do Nascimento a minha orientadora Natália Valadares de Moraes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe Vera Lúcia Francisco Rosa do Nascimento que me apoiou durante todos os anos de vida e durante o período de faculdade, estando sempre presente nos melhores e piores momentos. Sua orientação quanto aos caminhos a seguir da vida me tornaram um homem, e sou o que sou hoje graças a ela.

Agradeço a minha orientadora Natália Valadares que me apoiou e ajudou durante toda confecção do presente trabalho, sendo indiscutivelmente, uma ótima orientadora e professora. Seu embasamento foi essencial para que uma ideia e questionamento inicial viessem a se tornar as respostas contidas neste trabalho de conclusão de curso.

A minha avó Maria Augusta pelos anos de criação, meu tio Cassiano Nascimento e tia Sônia Regina pelo apoio dados durante esses anos, e a minha irmã Alethea Nascimento pela companhia de vida.

Agradeço a minha namorada Ana Paula Pereira pelo tempo que estamos juntos e ao apoio dado durante a confecção desse projeto.

Por fim, agradeço a meus amigos Matheus Garcia, Márcio Weiss, Eric Braga, Fernando Meira, Rafael Camilo, Enrico Davini e Bruno Daniel, pelos anos de companhia e momentos compartilhados.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Metabolismo da atorvastatina	20
Figura 2 - Inibidores de CYP3A4 aumentam formação de lactona pela via UDP-glicuronosiltransferase.	24
Figura 3 - Transportadores de fármacos presentes no hepatócito.	27
Figura 4 - Influência do polimorfismo 521C>T na disposição cinética da atorvastatina, atorvastatina lactona, 2-hidroxiatorvastatina e 4-hidroxiatorvastatina	36
Figura 5 - Inibidores de CYP3A4 aumentam formação de lactona pela via UDP-glicuronosiltransferase.	37

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Parâmetros farmacocinéticos da atorvastatina ácida em voluntários saudáveis e pacientes tratados por via oral. **17**
- Tabela 2** - Polimorfismos do gene *SLCO1B1* que codifica o OATP1B1 e o seu efeito na resposta de estatinas..... **28**
- Tabela 3** - Influência do polimorfismo c.521T>C em *SLCO1B1* nos parâmetros farmacocinéticos da atorvastatina e seus metabólitos atorvastatina lactona, 2-hidroxiatorvastatina e 4-hidroxiatorvastatina **33**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-OH-ATV – 2-hidroxi-atorvastatina

4-OH-ATV – 4-hidroxi-atorvastatina

AG – Ácido graxo

ATV - Atorvastatina

AUC – Área sob a curva concentração plasmática versus tempo (*area under the curve*)

BCRP - Proteína de resistência ao câncer de mama

BSEP - Bomba de exportação de sais biliares

CI – Clearance

C_{max} – Concentração plasmática máxima

CYP - Sistema citocromo P450

CYP3A4 - Sistema citocromo P450 3A4

HDL - Lipoproteína da alta densidade

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

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

MATE3 - Transportador multidroga e compostos tóxicos-3

MDR1 - proteína de resistência a múltiplos fármacos 1 ou glicoproteína-P

MRP - Proteína associada à resistência múltiplos fármacos

NTCP - proteína cotransportadora de sódio e taurocolato

OAT2 - Transportador de ânions orgânicos 2

OATP – Polipeptídeo transportador de ânions orgânicos

OCT1 - Transportador de cátions orgânicos 1

PBPK - Farmacocinética baseada em fisiologia

RAM – Reação adversa a medicamento

SNP - Polimorfismo de base única

$t_{1/2}$ - Meia-vida de eliminação

TG - Triacilglicerídeos

T_{max} – Tempo para alcançar a concentração plasmática máxima

UGT - UDP-glicuronosiltransferase - Uridine 5'-difosfo-glucuroniltransferase

V_d – Volume de distribuição

VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
3. AS DISLIPIDEMIAS E O SEU TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	13
4. ATORVASTATINA.....	17
4.1. Disposição cinética da atorvastatina	17
4.2. Efeitos terapêuticos e adversos.....	23
5. TRANSPORTADORES DE FÁRMACOS	26
5.1. OATP1B1.....	27
6. INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO GENÉTICO DE OATP1B1 NA DISPOSIÇÃO CINÉTICA DA ATORVASTATINA.....	30
7. INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO OATP1B1 NA EFICÁCIA TERAPÊUTICA E NA INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS DA ATORVASTATINA	39
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
REFERÊNCIAS.....	46

RESUMO

A atorvastatina, amplamente utilizada no tratamento de dislipidemias, é fármaco inibidor da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA) redutase que atua na etapa limitante da síntese do colesterol nas células hepáticas. O transporte hepatocelular da atorvastatina é mediado principalmente pelo polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) 1B1, o qual é altamente polimórfico geneticamente e está sujeito a interação com outros fármacos usados na clínica. O presente estudo teve como objetivo revisar a literatura científica baseada em estudos clínicos, in vitro e experimentais a fim de avaliar o impacto de polimorfismos genéticos de OATP1B1 na disposição cinética, eficácia e toxicidade da atorvastatina. Os estudos clínicos demonstram que o polimorfismo c.521T>C, presente nos alelos SLCO1B1 *5 e *15, resulta em alteração funcional da atividade transportadora, sendo que indivíduos homozigotos para o alelo raro C, apresentam maiores concentrações plasmáticas de atorvastatina e seus metabólitos ativos 2-hidroxiatorvastatina e 4- hidroxiatorvastatina. Entretanto, o aumento na concentração plasmática da atorvastatina e seus metabólitos ativos em indivíduos c.521 CC parece não ser acompanhado de redução na concentração dos mesmos no sítio alvo, tendo em vista que não foram encontradas diferenças significativas na redução da LDL-C ou colesterol total quando comparados aos indivíduos homozigotos para o alelo selvagem. O alelo SLCO1B1*15 mostrou-se significativamente associado a miopatia induzida pela atorvastatina, apesar do pequeno número de pacientes investigados. Estudos in vitro em células expressando OATP1B1 são necessários a fim de investigar o impacto do polimorfismo c.521T>C na concentração de atorvastatina nos hepatócitos. Sugere-se ainda que estudos clínicos sejam conduzidos a fim de avaliar se a redução da dose de atorvastatina em indivíduos heterozigotos c.521TC e homozigotos c.521CC resulta na mesma eficácia terapêutica associada a menor incidência de efeitos adversos musculares.

1. INTRODUÇÃO

A partir da década de 1990, a literatura científica passou a reconhecer a relevância de transportadores de fármacos na variabilidade da resposta terapêutica e/ou na toxicidade de medicamentos. O polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) 1B1 é expresso principalmente na membrana basolateral de hepatócitos e tem demonstrado papel relevante na captação de atorvastatina e demais estatinas para o meio intracelular. Alterações genótípicas e fenotípicas do OATP1B1 podem contribuir significativamente no clearance de estatinas, na concentração de estatinas no fígado (o órgão-alvo para as estatinas), bem como na exposição de outros tecidos relacionados com os efeitos secundários (por exemplo, o músculo). Estudos recentes buscaram desvendar a contribuição de polimorfismos genéticos na variabilidade da resposta terapêutica e/ou tóxica das estatinas. O conhecimento da variabilidade na resposta em função da predisposição genética poderão contribuir para a implementação da farmacogenética e da farmacogenômica na prática clínica num breve futuro.

O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura científica acerca do impacto dos polimorfismos genéticos de OATP 1B1 na eficácia terapêutica e na toxicidade da atorvastatina. Foi realizada uma revisão de literatura por meio de pesquisa não sistemática usando os termos *atorvastatin*, *pharmacokinetics*, *OATP1B1*, *SLCO1B1*, *myopathy*, entre outros nas bases de dados PubMed e ScienceDirect.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico por meio de pesquisa não sistemática dos trabalhos publicados na literatura relacionados ao impacto dos polimorfismos genéticos do OATP1B1 na disposição cinética, na efetividade terapêutica e na toxicidade e da atorvastatina.

Durante o período de janeiro de 2014 até janeiro de 2015, realizamos um levantamento de artigos originais e revisões a partir da busca de palavras chaves no banco de dados Pubmed e ScienceDirect: *atorvastatin, pharmacokinetics, healthy volunteers, OATP1B1, genetic polymorphisms, LDL-cholesterol, myopathy*.

3. AS DISLIPIDEMIAS E O SEU TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A aterosclerose consiste na formação de placa aterosclerótica em artérias de médio e grande calibres que está relacionada com a diminuição do lúmen vascular e a maior incidência de acidentes vasculares decorrentes da obstrução do fluxo sanguíneo (APARCI et al., 2014). A formação dessa placa é reação natural do organismo e ocorre a partir de uma reação pró-inflamatória e proliferativa no endotélio do vaso. Fatores como fumo, estresse oxidativo, diabetes mellitus, disfunções metabólicas, dislipidemias e hipertensão arterial estão associados à progressão e aceleração da reação de formação da placa aterosclerótica (KOURY et al, 2014).

Os lipídeos de maior relevância biológica são: i) os fosfolipídeos, componentes da membrana celular; ii) o colesterol, que é precursor dos hormônios esteroidais, sais biliares e da vitamina D; iii) e os triglicerídeos que são associações de três ácidos graxos com uma molécula de glicerol. Este último é depositado nos tecidos adiposos e é considerada uma das forma mais importante de reserva energética do organismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

As lipoproteínas plasmáticas são os carreadores desses lipídeos pois permitem a sua solubilização e transporte pelo plasma sanguíneo. Elas são formadas pela associação dos lipídeos com proteínas denominadas de apolipoproteínas, que permitem que os lipídeos, sejam transportados para os diversos compartimentos do organismo. Há quatro classes de lipoproteínas: os **quilímícrons** e as **lipoproteínas de densidade muito baixa** (VLDL), ambos ricos em triglicérides; a **lipoproteína de densidade baixa** (LDL) e a

lipoproteína de densidade alta (HDL), as duas últimas ricas em colesterol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

O LDL-c é uma lipoproteína envolvida diretamente na promoção e progressão da aterosclerose, ela é capturadas pelas células hepáticas por meio de receptores de LDL e dentro do hepatócito é esterificada sendo pronta para depósito, sendo este realizado pela enzima acil-CoA:colesteril aciltransferase. Em contrapartida as lipoproteínas de alta densidade (HDL) atuam na redução dos níveis séricos de colesterol. Essa redução se faz a partir de um processo denominado transporte reverso de colesterol, que consiste na remoção do excesso livre de colesterol presente nas células dos tecidos periféricos, quilomícrons, VLDL e células espumosas, realizando o transporte para o fígado para utilização na formação de ácidos e sais biliares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013, KOURY et al, 2014). Logo, o HDL é considerado como um aliado na prevenção de doenças cardiovasculares.

A hiperlipidemia, é um transtorno nos níveis de lipoproteínas no sangue, que leva a situações de hipercolesterolemia e hipertrigliceremia, representando um dos principais fatores de risco para a aterosclerose e doença cardiovascular (LENNERNÄS, 2003; DAVIGLUS et al., 2014). De acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, as dislipidemias podem ser classificadas de acordo com os achados bioquímicos em quatro tipos bem definidos: a) hipercolesterolemia isolada caracterizada por elevação isolada do LDL-c (≥ 160 mg/dL); b) hipertrigliceridemia isolada que pode ser definida por elevação isolada dos triglicerídeos (TG) (≥ 150 mg/dL); c) hiperlipidemia mista, definida por LDL-C ≥ 160 mg/dL e TG ≥ 150 mg/dL; e d) HDL baixo, que é caracterizado por HDL-colesterol (HDL-C) < 40 mg/dL em

homens e < 50 mg/dL em mulheres (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Entre os Sul-Americanos, a prevalência de hipercolesterolemia definida por colesterol total >240 mg/dL, LDL-C >160 mg/dL ou HDL-C <40 mg/dL está em torno de 52,2% (45,3-58,9%) dos indivíduos portadores de doença cardiovascular (DAVIGLUS et al., 2014). No Brasil, dados obtidos de 2720 indivíduos no Estado de São Paulo revelaram que a prevalência de dislipidemias encontra-se em torno de 8,7, 18,4 e 23,7% entre indivíduos com 30 a 49,9, 50 a 64,9 e ≥ 65 anos, respectivamente, sendo mais frequente em mulheres e em indivíduos obesos (FERNANDES et al., 2011).

O tratamento não medicamentoso das dislipidemias inclui a terapia nutricional bem como mudanças no estilo de vida que incluem perda de peso, atividades físicas e cessação do tabagismo. Por outro lado, o tratamento farmacológico da dislipidemia do tipo hipercolesterolemia inclui entre outros medicamentos, o uso das estatinas que correspondem à terapia farmacológica de maior eficácia comprovada por estudos clínicos na redução dos níveis circulantes de colesterol e assim diminuição do risco cardiovascular. Além das estatinas, outros fármacos utilizados no tratamento da dislipidemia incluem as resinas, fibratos, ezetimiba, niacina, e ácidos graxos ômega 3 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

As estatinas estão entre os fármacos mais prescritos mundialmente atuando na redução da morbidade de doenças de caráter cardiovascular, síndrome metabólica de lipídeos e obesidade. Atuam como inibidores específicos da HMG-CoA redutase, enzima que atua na etapa limitante da

biossíntese do colesterol (DI SPIRITO et al., 2008). Os exemplos de fármacos dessa classe incluem rosuvastatina, fluvastatina, pravastatina, sinvastatina e a atorvastatina (CILLA et al, 1996; LILJA et al, 1999; KESKITALO et al, 2009), sendo esse último um campeão de bilheterias que arrecadou para a indústria Pfizer em torno de 130 bilhões de dólares em 14 anos de mercado (LANCET, 2011).

Além da capacidade de redução do LDL colesterol, a atorvastatina também está envolvida na redução de outros componentes lipídicos como o VLDL a partir da redução dos níveis circulantes da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP). Essa proteína plasmática está relacionada com a transferência de colesterol de HDL para VLDL e TG, promovendo uma redução dos níveis plasmáticos de HDL. Este não se trata de um efeito intrínseco das estatinas no geral, sendo um efeito indireto promovido pela atorvastatina (MCTAGGART et al., 2008).

4. ATORVASTATINA

4.1. Disposição cinética da atorvastatina

A atorvastatina é um fármaco administrado por via oral, bem tolerado pelo organismo humano quando usado em doses diárias que variam de 10 a 80 mg (CILLA et al, 1996). Diferentemente da sinvastatina e lovastatina, a atorvastatina é administrada na sua forma ácida. Apresenta alta solubilidade no pH fisiológico intestinal de aproximadamente 6,0 e após a administração de doses de 10 a 80 mg, concentrações máximas de 70–550 $\mu\text{mol/L}$ são atingidas no lúmen intestinal (LENNERNÄS et al, 2003). A permeabilidade através da parede intestinal ocorre tanto por difusão passiva, como por transporte ativo carregado por transportadores como o transportador de oligopeptídeos (PepT1), o transportador de ácidos monocarboxílicos (MCT), a família dos polipetídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs), e as proteínas transportadoras de cátions orgânicos (OCT). Uma vez no enterócito, a atorvastatina está sujeita ao metabolismo mediado principalmente pelo CYP3A4 intestinal (GERTZ et al., 2011).

A administração de dose única de 20 mg de atorvastatina resulta em área sob a curva concentração plasmática versus tempo de 44,51 ng.h/mL, sendo que a concentração plasmática máxima de 10,76 ng/mL é atingida 0,69 horas após a administração (LIU et al., 2010). Estudos que avaliaram a disposição cinética da atorvastatina após a administração de doses únicas ou múltiplas foram revisados e encontram-se apresentados na TABELA 1.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos da atorvastatina ácida e os metabólitos ativos 2-OH-ATV e 4-OH-ATV em voluntários saudáveis e pacientes tratados por via oral.

Fármaco ou metabólito	Regime de doses	Voluntários	AUC _{inf}	C _{max}	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Referência
ATV ácida	80 mg	50 voluntários saudáveis (40M, 10F)	147,8±50,9 ng·h/ml	33,7±59,7 ng/ml	1,36±1,22	5,93±1,39	DI SPIRITO et al., 2008
ATV ácida	20 mg	16 voluntários saudáveis (8F, 8M) genotipados como ABCG2 c.421CC	26,0 ng·h/ml	5,50 ng/ml	1,0	11,5	KESKITALO et al., 2009
ATV ácida	20 mg	12 voluntários saudáveis (5F, 7M) genotipados como ABCG2 c.421CA	31,3 ng·h/ml	5,64 ng/ml	0,5	11,3	
ATV ácida	20 mg	4 voluntários saudáveis (3F, 1M) genotipados como ABCG2 c.421AA	44,6 ng·h/ml	8,05 ng/ml	1,0	12,3	
ATV ácida	40 mg	6 voluntários saudáveis (6M) SLCO1B1 c.521TT	27,4±7,2 ng·h/ml	3,4±0,9 ng/ml	1,42±1,4	12,0±2,5	HE et al., 2009
ATV ácida	40 mg	6 voluntários saudáveis (6M) genotipados como SLCO1B1 c.521TC	31,6±4,4 ng·h/ml	5,7±1,6 ng/ml	1,25±0,8	10,7±2,0	
ATV ácida	40 mg	4 voluntários saudáveis (4M) genotipados como SLCO1B1 c.521CC	56,9±37,2 ng·h/ml	12,1±8,5 ng/ml	0,5	8,8±2,1	
ATV ácida	40 mg	11 voluntários saudáveis	99,0±33,9 ng.h/ml	17,4±8,7 ng/ml	1	8,05±3,40	LAU et al., 2007
ATV ácida	20 mg	16 voluntários saudáveis (8F, 8M) genotipados como SLCO1B1 c.521TT	24,2±8,6 ng.h/ml	5,70±2,57 ng/ml	0,5	10,0±2,6	PASANEN et al., 2007
ATV ácida	20 mg	12 voluntários saudáveis (5F, 7M) genotipados como SLCO1B1 c.521TC	36,2±20,3 ng.h/ml	8,03±3,72 ng/ml	0,75	9,2±3,6	
ATV ácida	20 mg	4 voluntários saudáveis (1F, 3M) genotipados como SLCO1B1 c.521CC	59,3±17,4 ng.h/ml	10,06±9,02 ng/ml	1,5	10,4±2,9	
ATV ácida	20 mg	24 voluntários saudáveis (24M)	51,7±34,1 ^d ng.h/ml	10,6 ± 9,8 ng/mL		11,4 ± 5,3	SHEN et al., 2012.
ATV ácida	20 mg	45 voluntários saudáveis (45M)	44,51±34,03 ng.h/mL	10,76±6,86 ng/mL	0,69±0,66	7,45±3,34	LIU et al., 2010
ATV ácida	40 mg	23 voluntários saudáveis (11M, 12F)	89,3±33,9 ng.h/ml	17,6 ± 7,04 ng/ml	0,5	7,0±2,24	PHAM et al., 2009
ATV ácida	40 mg	24 voluntários saudáveis (24M)	117,13 ng.h/mL	17,05 ng/mL	0,67	13,28	KOYTCHIEV et al., 2004
ATV ácida	40 mg	12 pacientes hipercolesterolêmicos em hemodiálise (6M, 6F)	205±113 ng.h/mL	28,6±15,2ng/mL	1,7±1,4	11,5±4,1	LINS et al., 2003
ATV ácida	80 mg	11 pacientes hipercolesterolêmicos em hemodiálise (5M, 6F)	376±227 ng.h/mL	66,2±46,2 ng/mL	1,5±1,5	10,9±2,1	
ATV ácida	40 mg	12 voluntários saudáveis (6M, 6F)	61,4 ± 36,2 ng.h/mL	12,7±7,8 ng/mL	1	7,8 ± 3,6	LILJA et al., 1999.
Tabela 1. Continuação							
ATV ácida	40 mg	12 voluntários saudáveis, genotipados com	41,8 ± 19.1 ng.h/ml	11,8 ± 5.4 ng/ml			KALLIOKOSKI et al 2008

		SLCO1B1 c.521TT					
ATV ácida	40 mg	6 voluntários sadios genotipados com SLCO1B1 c.521TC	41,8 ± 17.3 ng.h/ml	11,5 ± 5.2 ng/ml			
ATV ácida	40 mg	6 voluntários sadios genotipados com SLCO1B1 c.521CC	70,0 ± 26.6 ng.h/ml	15,0 ± 7.5 ng/ml			
ATV ácida	2,5 mg/dia, 14° dia	50 voluntários sadios (34M, 16F)	25,2 ^a ng-eq.h/mL*	1,95 ng-eq/mL*	5,3	11,0	CILLA et al., 1996
ATV ácida	10 mg/dia, 14° dia	50 voluntários sadios (34M, 16F)	77,6 ^a ng-eq.h/mL*	7,41 ng-eq/mL*	2,0	24,1	
ATV ácida	20 mg/dia, 14° dia	50 voluntários sadios (34M, 16F)	164 ^a ng-eq.h/mL*	14,9 ng-eq/mL*	2,3	19,5	
ATV ácida	40 mg/dia, 14° dia	50 voluntários sadios (34M, 16F)	618 ^a ng-eq.h/mL*	66,8 ng-eq/mL*	2,5	20,7	
ATV ácida	80 mg/dia, 14° dia	50 voluntários sadios (34M, 16F)	1293 ^a ng-eq.h/mL*	252 ng-eq/mL*	2,0	19,3	
ATV ácida	5 mg/2×dia, 14° dia	50 voluntários sadios (34 M, 16 F)	38,1 ^a ng-eq.h/mL*	3,85 ng-eq/mL*	3,8	11,3	
ATV ácida	10mg/2×dia, 14° dia	50 voluntários sadios (34M, 16F)	102 ^a ng-eq.h/mL*	11,5 ng-eq/mL*	5,0	16,0	
ATV ácida	20mg/2×dia, 14° dia	50 voluntários sadios (34M, 16F)	186 ^a ng-eq.h/mL*	24,3 ng-eq/mL*	1,8	17,3	
ATV ácida	40mg/2×dia, 14° dia	50 voluntários sadios (34M, 16F)	775 ^a ng-eq.h/mL*	115 ng-eq/mL*	2,3	13,9	
ATV ácida	10mg/dia 14° dia	32 voluntários sadios (16M, 16F)	77 ^a ng-eq.h/mL*	7,4 ng-eq/mL	5,0		HSYU et al., 2001.
ATV ácida	40 mg/dia, 12° dia	12 pacientes hipercolesterolêmicos em hemodiálise (6M, 6F)	172±114 ^a ng.h/mL	28,7±23,1 ng/mL	2,0±1,8	11,8±4,0	LINS et al., 2003
ATV ácida		11 pacientes hipercolesterolêmicos em hemodiálise (5M, 6F)	276±181 ^a ng.h/mL	67,7±50,2 ng/mL	0,8±0,4	14,7±6,8	
ATV ácida	80mg/dia, 14° dia	50 voluntários sadios (40M, 10F)	207,2 ^b ±45,7 ng · h/ml	50,9±51,0 ng/ml	1,35 ±0,97	6,66 ±3,81	DI SPIRITO et al., 2008
ATV ácida	40mg/dia, 7° dia	65 voluntários sadios (12F, 53M)	62,0 ^a ng.h/ml	14,3 ng/ml	1,0		BULLMAN et al., 2011
ATV ácida	40mg/dia, 7° dia	37 voluntários sadios (2F, 35M)	63,4 ^a ng.h/ml	12,1 ng/ml	1,0		

M: sexo masculino, F: sexo feminino;

^aAUC^{0-24h}, ^bAUC⁰⁻¹: área sob a curva concentração plasmática versus tempo para o intervalo final de dose de 0-24h. ^cV_{ss}/F: volume de distribuição no estado de equilíbrio; ^dAUC^{0-72h}; *Concentrações apresentadas como equivalentes a concentração de atorvastatina (soma do total de atorvastatina ácida e seus metabólitos ativos (HSYU et al., 2001))

Aumento da razão AUC/dose e C_{max} /dose em doses de 40 mg e 80mg de atorvastatina por dia foram relatadas por CILLA et al. (1996). A saturação da cinética da atorvastatina em doses de 40 mg ou superiores pode ser explicada em função da inibição do metabolismo pré-sistêmico, saturação da glicuronidação e/ou diminuição da excreção biliar do fármaco inalterado ou seus metabólitos. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) varia de 11 a 24,1 horas, mas parece não ser influenciada pelo aumento da dose (CILLA et al, 1996).

A atorvastatina sofre intenso metabolismo tanto no fígado como nas células da parede intestinal. Diferentemente da sinvastatina e lovastatina, que são administradas na sua forma lactona inativa, a atorvastatina é administrada na forma ácida ativa. Uma vez absorvida são formados dois metabólitos ainda ativos, a 2-hidroxi-atorvastatina ácida (2-OH-ATV) e a 4-hidroxi-atorvastatina ácida (4-OH-ATV), ambos em equilíbrio com suas formas lactônicas (Figura 1). A principal enzima responsável pela hidroxilação da atorvastatina é o sistema citocromo P450 (CYP) 3A4. Tanto a forma ácida da atorvastatina como a lactona são substratos para o CYP3A (LIU et al, 2010). Apesar da biotransformação, os metabólitos 2-OH-ATV e a 4-OH-ATV ácida contribuem com aproximadamente 70% da inibição total da HMG-CoA redutase (LIU et al, 2010). O consumo de suco de toranja (*grapefruit*), um potente inibidor do CYP3A4 intestinal, resulta em aumento das concentrações plasmáticas de atorvastatina ácida, atorvastatina lactona e redução nas concentrações plasmáticas de 2-OH-ATV e 2-OH-ATV lactona (LILJA et al., 1999).

Após administração oral, a forma ácida é conjugada com o ácido glicurônico através de reação mediada pela UDP-glicuronosiltransferase (UGT) 1A3 principalmente, mas também pelas isoformas UGT1A1 e UGT1A8

(GOOSEN et al., 2007). A formação deste glicuronídeo é seguida da hidrólise espontânea com formação da atorvastatina lactona (KEARNEY et al., 1993).

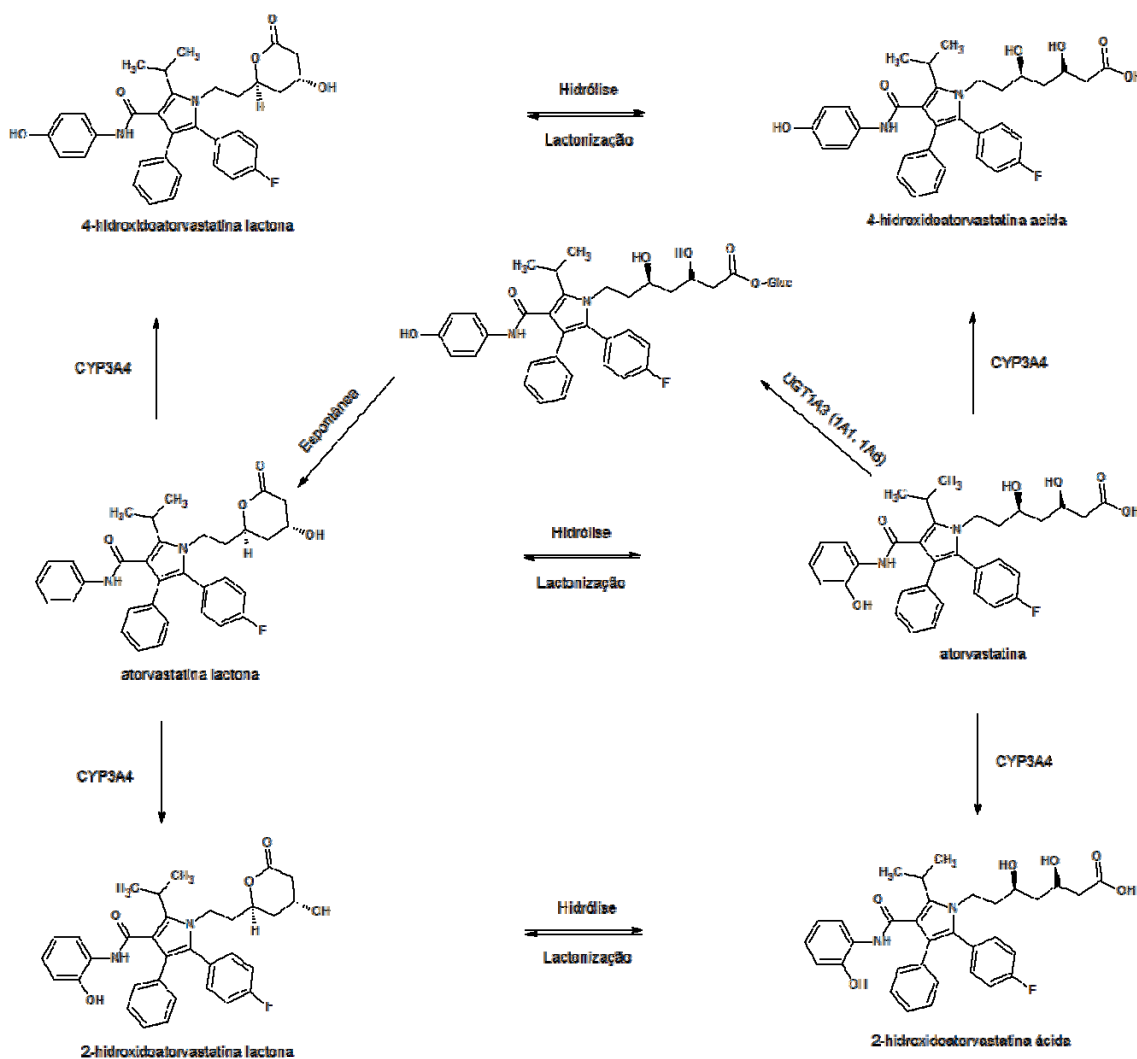


Figura 1. Metabolismo da atorvastatina (KEARNEY et al., 1993; GOOSEN et al., 2007; LIU et al., 2010; LENNERNÄS et al., 2003; LIU et al., 2010). CYP - sistema citocromo P450; UGT: UDP-glicuronosiltransferase.

A AUC das formas ácidas e lactonas da atorvastatina são bastante similares, sendo que a razão de AUC ATV ácida/ATV lactona varia de 0,85 a 1,2 (LILJA et al., 1999; KESKITALO et al., 2009; MAZZU et al., 2000). Entretanto, estudos demonstram que as formas ácida e lactona da

atorvastatina diferem quanto ao metabolismo, sendo que a atorvastatina lactona é mais susceptível ao metabolismo mediado pelo CYP3A se comparada a ATV ácida (JACOBSEN et al., 2000).

A ligação da atorvastatina com proteínas plasmáticas é superior a 95% (CHRISTIANS et al., 1998). Valores superiores a 98% foram encontrados, com indicativo de extensa ligação com os tecidos periféricos, pois o volume de distribuição de 381 L excede o volume total de água corporal (LENNERNÄS et al., 2003).

As formas ácidas da atorvastatina, lovastatina e da sinvastatina apresentam maior afinidade pelo transportador de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1) do que as suas respectivas formas lactonas. A concentração na qual 50% da inibição da captação de estradiol 17 β -D-glicuronídeo é alcançada (IC₅₀) foi de 0,87 $\pm$ 0,23 μ M para a atorvastatina ácida e de 2,6 $\pm$ 1,4 μ M para a atorvastatina lactona em ensaios usando células embrionárias de rins (HEK 293) transfectadas com OATP1B1. Para termos de comparação, temos que a concentração máxima livre de atorvastatina ácida e lactona no plasma encontram-se em torno de 0,021 μ M após doses orais de 40 mg/dia (MAZZU et al., 2000; CHEN et al., 2005; BULLMAN et al., 2011).

O principal órgão responsável pela eliminação da atorvastatina é o fígado, sendo a excreção biliar a principal via de eliminação. Estudo utilizando marcadores radioativos para quantificação dos metabólitos excretados na urina revelou que apenas 1% da eliminação total se dá pela via renal (STERN et al., 1997). Logo, indivíduos portadores de insuficiência renal não apresentam alterações na disposição cinética e nem na redução de LDL-C promovida pela

atorvastatina se comparados a indivíduos com função renal dentro dos padrões de normalidade (STERN et al., 1997).

4.2. Efeitos terapêuticos e adversos

O estado de equilíbrio plasmático é obtido após 10 a 14 dias de tratamento com a atorvastatina e o controle dos níveis de colesterol é atingido com 4 a 6 semanas a partir do início da terapia farmacológica (LENNERNÄS et al, 2003).

Pacientes com altos níveis de LDL-C (acima de 4,14 mas menor que 6,21 mmol/L) e níveis normais de triglicerídeos (menor que 3,39 mmol/L) participaram de um estudo duplo cego em que durante 8 semanas foram tratados com atorvastatina nas dosagens de 2,5; 5; 10; 20; 40 e 80 mg ou placebo. As porcentagens médias de redução de LDL-C se demonstraram dose-dependentes sendo elas respectivamente de -25%, -29%, -41%, -44,3%, -49,7%; -61% e 3%. Ao mesmo tempo, os indivíduos tratados com atorvastatina apresentaram aumento do HDL-colesterol de 3,6%, 3,3%, 3,5%, 3,7%, 3,6%, 3,5% para as mesmas dosagens. Quanto ao colesterol total, houve redução de 17% para a dose de 2,5 mg, e redução de 46% para a dose de 80 mg (NAWROCKI et al., 1995).

No estudo controlado e randomizado coordenado por Cilla et al. (1996) no qual doses múltiplas de atorvastatina foram administradas a indivíduos sadios a fim de se observar eficácia e tolerância, dores de cabeça e náuseas foram os eventos adversos mais frequentes, observados em 58% e 15% dos indivíduos tratados com o fármaco. Entretanto, os mesmos eventos foram observados

com frequências similares nos indivíduos que receberam placebo (CILLA et al., 1996). Outros efeitos adversos relatados após o uso da ATV são diarreia, flatulência, miopatia e rabdomiólise (POSVAR et al., 2006, HIPPIUS et al., 2002). Um indivíduo que recebeu a dose de 120 mg de ATV experimentou euforia e confusão mental, sendo assim esta definida como dose limite de efeitos adversos (POSVAR et al., 2006).

A miopatia e rabdomiólise induzidos pelo uso estatinas estão associados a dor muscular, sendo que o último, mais raro, está associado lesão de fibras musculares com liberação de mioglobina com risco de falência renal e morte. (SEARCH Collaborative Group, 2008, BRUNHAM et al., 2012). A indução de dores musculares (mialgia benigna) e a miopatia, caracterizada por elevação dos valores de creatina kinase (CK) para valores acima de 10 vezes do limite superior de normalidade, podem ocorrer em 0,5-2,5% e em 0,3% dos pacientes, respectivamente (BRUNHAM et al., 2012, TACHIBANA-IIMORI et al., 2014).

O mecanismo dos efeitos adversos da miopatia nos músculos esqueléticos não foi completamente elucidado até hoje. Entretanto, sabe-se que são efeitos dependentes da concentração de estatinas no sangue e mais frequentes em pacientes em uso de altas doses de estatinas se comparados a pacientes em uso de doses padrão (SEARCH Collaborative Group, 2008; BRUNHAM et al., 2012).

Um maior risco rabdomiólise foi descrito em indivíduos tratados concomitantemente com ciclosporina, itraconazol ou eritromicina (inibidores de CYP3A4) e estatinas. Sugere-se assim que as maiores concentrações

plasmáticas do fármaco inalterado resultantes da inibição do metabolismo oxidativo estão associadas a maior incidência das reações adversas (CILLA et al, 1996, HIPPIUS et al., 2002).

Pacientes com miopatia-induzida por atorvastatina apresentaram aumento significativo na exposição sistêmica da atorvastatina lactona ($p < 0,01$) e de 4-OH-ATV ($p < 0,01$) em relação a voluntários sadios tratados com atorvastatina. Por outro lado, a exposição de atorvastatina na sua forma ácida foi similar entre os voluntários sadios e os pacientes com miopatia (HERMANN et al 2006). O estudo sugere associação entre a incidência de miopatia e o acúmulo de ATV-lactona, uma vez que o uso de inibidores de CYP3A4 com consequente inibição na formação dos metabólitos ativos 2-OH-ATV e 4-OH-ATV, resultam em aumento nas concentrações de ATV na forma lactona e aumento na incidência de miopatia (Figura 2) (HIPPIUS et al., 2002, HERMANN et al., 2006).

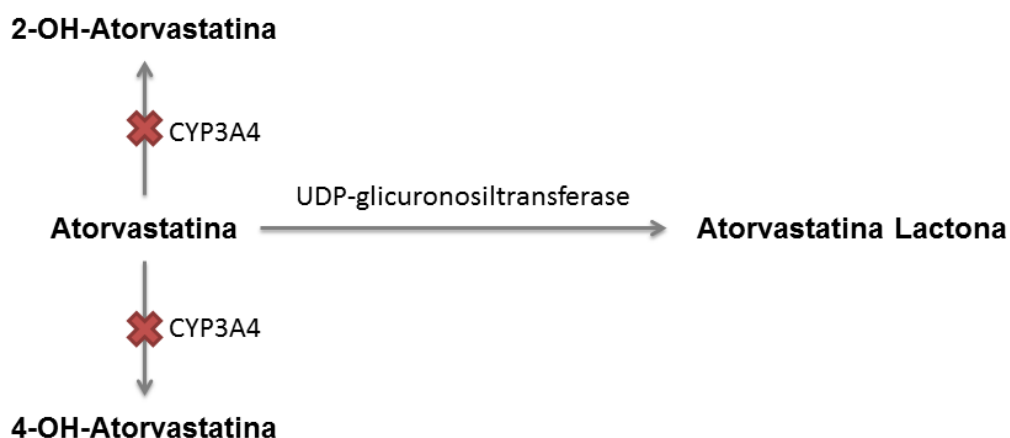


Figura 2. Inibição de CYP3A4 e consequente aumento na formação de atorvastatina lactona via UDP-glicuronosiltransferase.

5. TRANSPORTADORES DE FÁRMACOS

Os transportadores são proteínas carreadoras localizadas na membrana celular que exercem importante função na absorção, distribuição e excreção tanto de substâncias endógenas como de fármacos. Funcionalmente, podem ser classificados como aqueles que realizam a captação de substâncias do meio extracelular para o meio intracelular e aqueles que promovem a passagem de substâncias do meio intracelular para o extracelular, estes últimos também chamados de transportadores de efluxo (FROMM et al., 2011). Do ponto de vista farmacocinético, os transportadores de fármacos podem ser classificados como transportadores absorptivos ou secretórios. Os transportadores absorptivos transferem seus substratos para a circulação sistêmica, enquanto os secretórios carregam seus substratos do sangue para a urina, bile ou lúmen intestinal.

O estudo do papel dos transportadores de fármacos na variabilidade da resposta terapêutica e/ou na toxicidade de medicamentos é um cenário emergente da Farmacologia Clínica. Interações fármaco-fármaco envolvendo transportadores, polimorfismos genéticos ou a presença de doenças ou fatores ambientais podem alterar a atividade de transportadores de fármacos, resultando em falha terapêutica, quer por baixas concentrações do fármaco no local de ação ou por concentrações elevadas e consequentemente maior incidência de efeitos adversos (SCHWABEDISSEN et al., 2012).

5.1. OATP1B1

O transporte das estatinas através da membrana do hepatócito é mediada por uma grande família de transportadores conhecida como polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP) (PASANEN et al., 2007). A expressão de OATP1B1 é abundante na membrana basolateral das células hepáticas. Tal condição sugere que o OATP1B1 desempenha papel relevante na captação de componentes orgânicos anfipáticos nos hepatócitos (FROMM et al., 2011, PASANEN, 2008, HE et al., 2009). Além da célula hepática, outros transportadores da família são expressos em diversos tecidos como no cérebro, nos rins e intestino (FROMM et al., 2011). Assim, os OATP tem mostrado papel relevante tanto na captação, bem como na excreção de substâncias endógenas (prostaglandinas, ácidos biliares, hormônios tireoidianos, hormônios esteroides, peptídeos cíclicos) e fármacos (PASANEN 2008, BUXHOFER-AUSCH et al., 2012).

Entre os fármacos substratos da família OATP estão anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (enalapril e temocapril), antagonistas seletivos dos receptores de angiotensina II (olmesartan e valsartan), antifúngicos como caspofungina, antibióticos como a rifampicina, quimioterápicos como metotrexato e paclitaxel, as estatinas entre outros (PASANEN, 2008). Os transportadores do tipo OATP tem sido associados a resistência ao tratamento ao câncer de cólon, que tem o paclitaxel como fármaco de escolha, sendo o transporte celular nesse caso mediado pelo OATP1B3 (BUXHOFER-AUSCH et al, 2012).

Além do OATP1B1, a atorvastatina também é substrato para outros transportadores hepáticos como o OATP1B3, OATP2B1 e NTCP, sendo o

Polimorfismos de base única (SNP, sigla em inglês para *single nucleotide polymorphism*) no gene SLCO1B1, aquele que codifica o transportador OATP1B1, estão associados com a redução na atividade de transporte da atorvastatina. Estudos sobre o tema propõem que a variabilidade genética em grande escala pode estar associada a incidência de reações adversas a medicamentos (RAM) e/ou a inefetividade terapêutica (KESKITALO et al 2009).

6. INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO GENÉTICO DE OATP1B1 NA DISPOSIÇÃO CINÉTICA DA ATORVASTATINA

Estudos farmacogenéticos e farmacogenômicos recentes investigam o impacto de polimorfismos genéticos de transportadores, enzimas de biotransformação e alvos terapêuticos na variabilidade da resposta terapêutica e tóxica de estatinas. As estatinas estão entre os fármacos mais prescritos mundialmente com o objetivo de redução nos níveis circulantes de colesterol em LDL e da morbidade de doenças de caráter cardiovascular. Neste cenário, a compreensão da influência dos polimorfismos que influenciam na cinética, efetividade e toxicidade das estatinas é um passo da farmacogenômica para a personalização terapêutica com o objetivo de gerar melhores resultados terapêuticos e menor incidência de reações adversas para os diferentes grupos de risco.

Os polimorfismos genéticos de OATP1B1 já descritos na literatura foram revisados e apresentados na Tabela 2. O SNP 521T>C, relacionado a redução da atividade de OATP1B1 e presente nos alelos OATP1B1*5 e *15, é mais prevalente em populações norte americanas apresentando uma incidência de 24%. Outras regiões que também apresentam altas incidências desse alelo são: Oriente Médio (18%); Europa (12%); Ásia (9,4%). Essa variante não foi encontrada em populações da África Sub-Saariana (PASANEN, 2008). No Brasil, as frequências dos alelos raros nos polimorfismos 388A>G (rs2306283), 436C>A (rs11045819) e 521T>C (rs2306283) são de 55,4, 11,8 e 13,5%, respectivamente (REFARGEN, 2014). O alelo raro do polimorfismo de base única 521T>C apresenta frequências de 13,5, 14,3 e 8,9%, respectivamente,

nas populações autodeclaradas como brancos, pardos e negros (REFARGEN, 2014).

A presença do polimorfismo 521T>C resultou em aumento significativo nas concentrações plasmáticas da atorvastatina em voluntários sadios chineses, sendo que as $AUC^{0-\infty}$ de 27,4, 31,6 e 56,9 ng.h/mL foram observadas nos indivíduos portadores dos genótipos c.521TT, c.521TC e c.521CC, respectivamente (HE et al., 2009) quando tratados com dose única de 40 mg. Resultados muito similares foram descritos por Pasanen et al. (2007), com observação de $AUC^{0-\infty}$ de $24,2 \pm 8,6$, $36,2 \pm 20,3$ e $59,3 \pm 17,4$ ng.h/mL para indivíduos com genótipos c.521TT, c.521TC e c.521CC, respectivamente (PASANEN et al., 2007) tratados com dose única de 20 mg. O aumento nas concentrações plasmáticas pode ser explicado pelo clearance reduzido e volume de distribuição reduzido nos indivíduos homozigotos para o alelo mutante (c.521CC), quando comparados aos indivíduos homozigotos para o alelo selvagem (c.521TT). Nesse cenário, o volume de distribuição da atorvastatina em indivíduos homozigotos para o alelo raro (c.521CC) foi 44% menor do que em indivíduos c.521TT, em função da redução do transporte do fármaco na célula hepática (HE et al, 2009).

Tabela 2. Polimorfismos do gene SCLO1B1 que codifica o OATP1B1 e o seu efeito na resposta de estatinas

Alelo	Alteração de nucleotídeos	Sequência protéica	Atividade do transportador	Referência
OATP1B1*1A	388A>G		Normal	PANASEN et al., 2008, HERMANN et al. 2006
OATP1B1*1B	388A>G (rs2306283)	Asn130Asp	Reduzida ou inalterada	PANASEN et al., 2008; HU et al., 2013
OATP1B1*2	217T>C	Phe73Leu	-	TIRONA et al., 2001, SCHWABEDISSEN et al. 2012
OATP1B1*3	245T>C + 467A>G	Val82Ala, Glu156gly	-	TIRONA et al., 2001, SCHWABEDISSEN et al. 2012
OATP1B1*4	463C>A	Pro155Thr	Inalterada	SRIVASTAVA et al., 2013
OATP1B1*5	521T>C (rs4149056)	Val174Ala	Redução na atividade (in vitro e in vivo) Redução do transporte de rosuvastatina (células HEK 293)	PANASEN et al., 2008 MEYER et al., 2014 HUA et al., 2014, BRUNHAM et al 2012
OATP1B1*6	1058T>C	Ile353Thr	-	TIRONA et al., 2001
OATP1B1*7	1294A>G	Asn432Asp	-	TIRONA et al., 2001
OATP1B1*9	1463G>C	Gly488Ala	-	TIRONA et al., 2001, SCHWABEDISSEN et al. 2012
OATP1B1*10	1964aA>G	Asp655Gly	-	SCHWABEDISSEN et al. 2012
OATP1B1*11	2000A>G	Glu667Gly	-	TIRONA et al., 2001
OATP1B1*12	217T>C + 1964A>G	Phe73Leu, Asp655Gly	-	SCHWABEDISSEN et al. 2012
OATP1B1*13	217T>C + 467A>G + 2000A>G	Val82Ala, Glu156Gly, Glu667Gly	-	TIRONA et al., 2001
OATP1B1*14	388A>G + 463C>A	Asn130Asp, Pro155Thr	Redução da captação de cerivastatina	TIRONA et al., 2001
OATP1B1*15	388A>G + 521T>C	Asn130Asp, Val174Ala	Redução da captação de atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, sinvastatina e pravastatina	PANASEN et al., 2008 TAMRAZ et al., 2013

Paralelamente, não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações plasmáticas da ATV-lactona quando indivíduos de diferentes genótipos para o 521T>C foram comparados (PASANEN et al., 2007; KALLIOKOSKI et al., 2008). Com relação ao metabólito hidroxilado 2-OH-ATV, as concentrações plasmáticas aumentaram de 70 a 100% em indivíduos com o genótipo c.521CC se comparados aos c.521TT enquanto que para a 4-OH-ATV as concentrações plasmáticas aumentaram 3 vezes (PASANEN et al., 2007; KALLIOKOSKI et al., 2008). Em geral, os estudos sobre a influência do polimorfismo genético de SLCO1B1 sugerem que a presença do alelo C no SNP 521T>C implica em redução do transporte da atorvastatina ácida e seus metabólitos ativos (2-OH-ATV e 4-OH-ATV), mas não da ATV-lactona para os hepatócitos (KESKITALO et al., 2009, PASANEN et al., 2007; HE et al., 2009, NIES et al., 2013).

A expressão de OATP1B1, avaliada pelos níveis de RNAm e da proteína, está sujeita a uma grande variabilidade interindividual. Os haplótipos *1b e *14, que implicam na presença do alelo raro de c.388A>G mas não de c.521T>C, estão associados à redução da AUC da atorvastatina quando comparados ao haplótipo de referência (*1a). Diferentemente de c.521T>C, a variante c.388A>G parece estar relacionada ao aumento da expressão proteica de OATP1B1, o que corrobora os relatos de aumento da eliminação da atorvastatina nos indivíduos portadores dos alelos raros de c.388A>G (NIES et al., 2013).

Similarmente, as concentrações plasmáticas das estatinas pravastatina, pitavastatina, sinvastatina e rosuvastatina mostraram-se elevadas em indivíduos portadores do alelo SLCO1B1*15, quando comparadas a indivíduos

portadores dos alelos SLCO1B1*1a e SLCO1B1*1b (PASANEN et al., 2007; HE et al., 2009). A pitavastatina foi mais afetada pelas variantes do SLCO1B1 do que a pravastatina (DENG et al., 2008). Em um estudo realizado no Japão o polimorfismo SLCO1B1*15 mostrou uma associação do uso de atorvastatina e pitavastatina com a indução de miopatia (MORIMOTO et al., 2005).

A coadministração de atorvastatina e do inibidor de OATP1B1 fimasartan em voluntários sadios resultou em aumento das AUC da atorvastatina e da 2-OH-ATV em aproximadamente 1,2 e 1,4 vezes, respectivamente, mas em ausência de alterações na AUC da ATV-lactona (SHIN et al., 2011). A coadministração de atorvastatina e do inibidor de OATP1B1 itraconazol na dose de 200 mg por 5 dias resultou em aumento de 2,8 vezes da $AUC^{0-\infty}$ da atorvastatina e em 2,9 a $AUC^{0-\infty}$ da atorvastatina lactona (MAZZU et al., 2000). Outra interação clinicamente relevante foi descrita entre a atorvastatina e rifampicina, ambos substratos de OATP1B1 (LAU et al., 2007; HE et al., 2009). A administração de rifampicina em dose única oral de 600 mg alterou significativamente a concentração plasmática de atorvastatina com aumento percentual de AUC de $833 \pm 245\%$ vs $468 \pm 233\%$ vs $330 \pm 223\%$ entre os indivíduos c.521TT, c.521TC e c.521CC, respectivamente (HE et al., 2009). A interação rifampicina $\times$ atorvastatina resultou ainda em elevação significativa nas concentrações plasmáticas de 2-OH-ATV e 4-OH-ATV (LAU et al., 2007). Os estudos de interação atorvastatina $\times$ inibidores de OATP1B1 confirmam que o transportador OATP1B1 representa o principal sistema de captação hepatocelular da atorvastatina e seus metabólitos ativos (LAU et al., 2007; HE et al., 2009; SHIN et al., 2011). Uma revisão dos trabalhos científicos que avaliaram o impacto do polimorfismo c.521T>C nos parâmetros

farmacocinéticos da atorvastatina e seus metabólitos ativos foi apresentada na TABELA 3 e Figuras 4 e 5.

Tabela 3. Influência do polimorfismo c.521T>C em SLCO1B1 nos parâmetros farmacocinéticos da atorvastatina e seus metabólitos atorvastatina lactona, 2-hidroxiatorvastatina e 4-hidroxiatorvastatina.

Protocolo Clínico	Parâmetro farmacocinético	c.521TT	c.521TC	c.521CC	Referência
<i>Atorvastatina</i>					
40 mg, dose única	AUC ^{0-∞} (ng.h/mL)	27,4 ± 7,2	31,6 ± 4,4*	56,9 ± 37,2*	HE et al., 2009
20 mg, dose única	AUC ^{0-∞} (ng.h/mL)	24,2 ± 8,6	36,2 ± 20,3*	59,3 ± 17,4 [#]	PASANEN et al., 2007
40 mg/dia, 3° dia	AUC ⁰⁻¹⁰ (ng.h/mL)	41,8 ± 19,1	41,8 ± 17,3	70,0 ± 26,6*	KALLIOKOSKI et al., 2008
<i>Atorvastatina lactona</i>					
20 mg, dose única	AUC ^{0-∞} (U.h/mL)	4,3± 2,1	5,4± 2,7	8,8± 5,0	PASANEN et al., 2007
40 mg/dia, 3° dia	AUC ⁰⁻¹⁰ (ng.h/mL)	54,2±24,4	39,3±21,8	68±45,1	KALLIOKOSKI et al., 2008
<i>2-hidroxiatorvastatina</i>					
20 mg, dose única	AUC ^{0-∞} (U.h/mL)	1±0,4	1,4±0,6	2±0,9*	PASANEN et al., 2007
40 mg/dia, 3° dia	AUC ⁰⁻¹⁰ (ng.h/mL)	37,7±14,1	45,9±12,9	64,6±18,5 [#]	KALLIOKOSKI et al., 2008
<i>4-hidroxiatorvastatina</i>					
40 mg/dia, 3° dia	AUC ⁰⁻¹⁰ (ng.h/mL)	2,9 ± 1,4	4,1 ± 2,3	8,2 ± 3,8 [#]	KALLIOKOSKI et al., 2008

Diferenças estatísticas em relação aos indivíduos homozigotos para o alelo selvagem (c.521TT): *p<0,05; [#]p<0,001

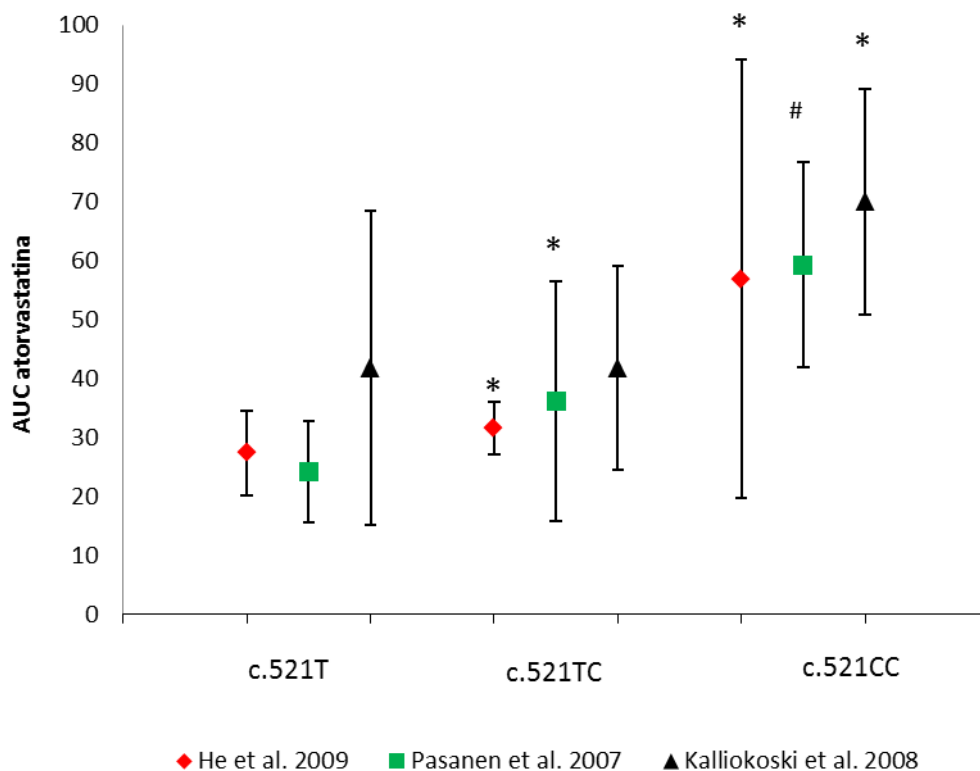


Figura 4. Influência do polimorfismo de SLCO1B1 c.521T>C na área sob a curva concentração plasmática versus tempo (AUC) da atorvastatina. Diferenças estatísticas em relação aos indivíduos homozigotos para o alelo selvagem (c.521TT): * $p < 0,05$; # $p < 0,001$

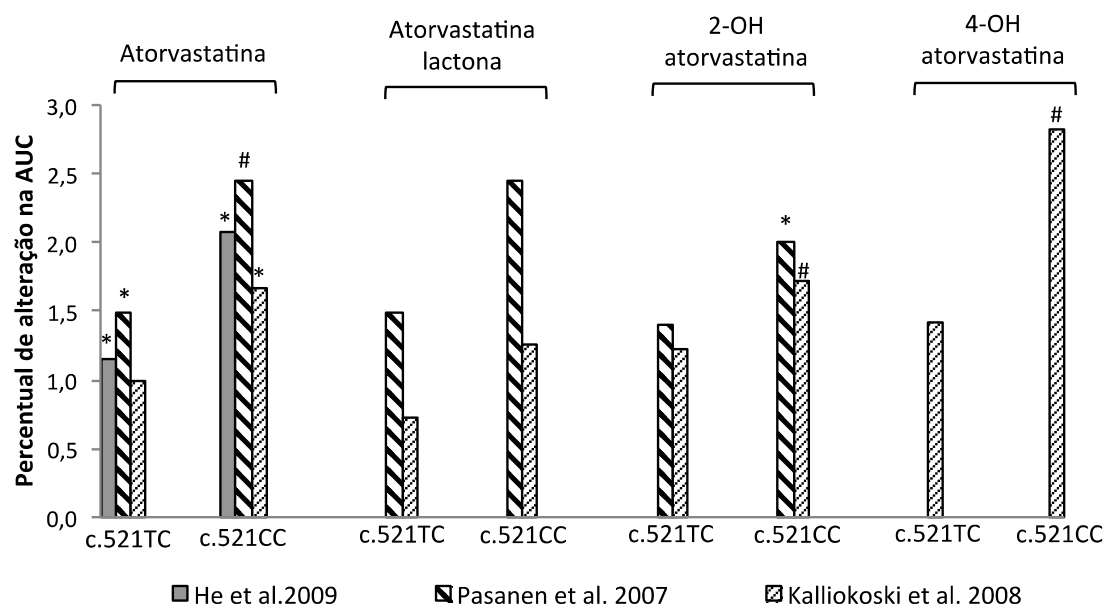


Figura 5. Influência do polimorfismo c.521C>T em SLCO1B1 na disposição cinética da atorvastatina, atorvastatina lactona, 2-hidroxiatorvastatina e 4-hidroxiatorvastatina (HE et al., 2009; PASANEN et al., 2007, KALLIOKOSKI et al., 2008). Resultados apresentados como percentual de alteração na área sob a curva concentração plasmática vs. tempo (AUC) em relação aos indivíduos homozigotos para o alelo selvagem c.521TT.

7. INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO OATP1B1 NA EFICÁCIA TERAPÊUTICA E NA INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS DA ATORVASTATINA

Estudos *in vitro* realizados em células HEK 293 e em células HeLa que expressam SLCO1B1*5, *15, *5+C1007G e *15+C1007G mostraram redução significativa da atividade transportadora em relação aquelas que expressam SLCO1B1*1a para os substratos estradiol-17 β -glicuronídeo, atorvastatina, pravastatina e cerivastatina. O estudo revelou que o polimorfismo de base única 521T>C reduz significativamente a atividade funcional de OATP1B1 (KAMEYAMA et al., 2005).

A investigação retrospectiva de 66 pacientes em tratamento antilipidêmico com as estatinas pravastatina, sinvastatina e atorvastatina revelou que todos os indivíduos apresentaram redução significativa nos níveis de colesterol total a despeito do genótipo c.521TT ou c.521TC. O efeito de redução do colesterol total é menos pronunciado nos pacientes que apresentam o alelo raro c.521TC se comparados aos homozigotos para o alelo selvagem. Entretanto, diferenças entre o genótipos de c.521T>C não foram encontradas em termos de redução de LDL colesterol (TACHIBANA-IIMORI et al. 2014). Tais achados são contraditórios aos dados publicados por Schwabedissen et al. (2014) que mostram diferença significativa na redução tanto de colesterol total como de LDL colesterol entre pacientes genotipados como SLCO1B1 c.521TT (n=121) e indivíduos genotipados como SLCO1B1 c.521TC ou c.521CC (n=52) em uso das estatinas sinvastatina, lovastatina, pravastatina ou atorvastatina (SCHWABEDISSEN et al. 2014). Provavelmente, essa contradição se observa

em função do número reduzido de pacientes recrutados no primeiro estudo (n=66) em relação ao segundo (TACHIBANA-IIMORI et al. 2014).

O estudo de coorte com a participação de 2732 homens e mulheres realizado por Schwabedissen et al. (2014) revelou que diferenças significativas na redução de LDL colesterol foram encontradas entre indivíduos homozigotos c.521TT e indivíduos portadores de pelo menos um alelo raro (c.521TC e c.521TT) apenas quando a pravastatina foi usada como tratamento (SCHWABEDISSEN et al. 2014). Da mesma forma, pacientes chineses com doença arterial coronariana heterozigotos c.521TC apresentaram redução de 14,5 % no colesterol total após o tratamento com pravastatina 20 mg diariamente por 30 dias. Tal efeito foi significativamente menor se comparado aos indivíduos homozigotos para o alelo selvagem (521 TT) que apresentaram redução de 22,4% no colesterol total após o tratamento com pravastatina (ZHANG et al., 2007). Para os fármacos sinvastatina, fluvastatina e atorvastatina a redução de LDL colesterol não foi significativa entre os indivíduos geneticamente diferentes considerando o polimorfismo SLCO1B1 c.521T>C. No que diz a respeito da redução de colesterol total nenhuma das estatinas demonstrou diferença entre os diferentes genótipos de SLCO1B1 c.521T>C. Vale ressaltar que o estudo incluiu apenas 27 pacientes genotipados como c.521TT e 14 pacientes genotipados como c.521TC ou c.521CC em tratamento com a atorvastatina (SCHWABEDISSEN et al. 2014).

Um estudo na população grega buscou avaliar o impacto dos diferentes polimorfismos c.521T>C, c.388A>G e c.411G>A na redução de LDL-C e colesterol total em indivíduos tratados com atorvastatina ou sinvastatina. Os resultados obtidos mostraram que não houve interação dose-gene decorrente do

polimorfismo de SLCO1B1 nos 6 meses de estudo com 414 participantes gregos, sendo 403 deles portadores de hipercolesterolemia primária. O percentual de redução média de colesterol total foi de $-33.2 \pm 12.4 \%$ para os portadores de 521TT e $-33.6 \pm 11.4 \%$ para os indivíduos genotipados como c.521TC ou c.521CC; com relação ao percentual de redução do LDL-C os valores foram de -41.4 ± 15.7 para c.521TT e -43.2 ± 15.1 para c.521TC e c.521CC, sendo esses resultados considerados variações não significantes. Para os demais polimorfismos avaliados (388A>G e 411G>A) os resultados também não revelaram variações significativas (GIANNAKOPOULOU et al., 2014).

Quanto ao polimorfismo c.388A>G não houve variações significativas na redução de LDL-C e colesterol total em indivíduos tratados com sinvastatina, pravastatina, fluvastatina ou atorvastatina genotipados como SLCO1B1 c.388AA se comparados a indivíduos genotipados como SLCO1B1 c.388AG ou 388GG (SCHWABEDISSEN et al. 2014).

Estudos de farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK) sugerem que a redução na atividade de OATP1B1 decorrente do polimorfismo genético c.521T>C resulta em alterações significativas na concentração plasmática da pravastatina mas apresentam baixo impacto na exposição hepatocelular do fármaco (WATANABE et al., 2009). Ainda não há dados provenientes de estudos de PBPK para a atorvastatina disponíveis na literatura. Tal observação justificaria a ausência de influência do polimorfismo genético c.521T>C na eficácia observada na maioria dos estudos clínicos da atorvastatina que estaria diretamente relacionada a sua concentração nos hepatócitos.

Por outro lado, estudos investigam se a variabilidade na captação hepatocelular da atorvastatina via OATP1B1 e as alterações resultantes na concentração plasmática da atorvastatina inalterada e seus metabólitos ativos hidroxilados (2-OH-ATV e 4-OH-ATV) poderia estar relacionada a incidência de reações adversas. Como já discutido no presente trabalho, as evidências de elevação nas concentrações plasmáticas de atorvastatina e seus metabólitos em indivíduos portadores de pelo menos um alelo raro de SLCO1B1 c.521T>C são indiscutíveis (PASANEN et al., 2007; HE et al., 2009; KALLIOKOSKI et al., 2008). Tendo em vista que os efeitos adversos miopatia e rabdomiólise induzidos pela atorvastatina são efeitos concentração-dependentes, estudos recentes investigam hipótese de indivíduos portadores de alelos afuncionais de OATP1B1 apresentarem maior incidência de efeitos adversos (SEARCH Collaborative Group, 2008; BRUNHAM et al 2012; NOTARANGELO et al., 2012).

No estudo do grupo colaborativo SEARCH, sigla em inglês para *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*, 85 indivíduos foram tratados com 80 mg de sinvastatina por dia como parte de protocolo clínico que envolveu triagem farmacogenômica em 12064 participantes. Os resultados mostraram forte associação ($p < 0,001$) de miopatia induzida por sinvastatina e o SNP rs4363657 localizado no intron 11 de SLCO1B1 no cromossomo 12. A probabilidade de miopatia induzida pela sinvastatina aumenta 4,3 vezes em indivíduos com uma cópia do alelo C e 17,4 vezes em indivíduos homozigotos CC se comparados aos homozigotos para o alelo selvagem. Um relato de dois casos corrobora a informação que o polimorfismo rs4363657 está relacionado com a indução de miopatia induzida

pelo uso de estatinas. Dois pacientes, um pai de 65 anos e seu filho de 48 anos genotipados respectivamente como rs467657 CC e rs467657 CT, apresentaram dores musculares e fraquezas nas extremidades com o uso de atorvastatina 40 mg; Uma vez que o tratamento foi interrompido, os sintomas desapareceram (*SEARCH Collaborative Group*, 2008, NOTARANGELO et al., 2012).

Outra variante genética associada ao risco de indução de miopatia pela sinvastatina foi rs4149056 (*SEARCH Collaborative Group*, 2008). A alteração na sequência proteica p.Val174Ala (rs4149056) resultante do polimorfismo de base única c.521T>C está relacionada alteração funcional em OATP1B1 com aumento na incidência de miopatia induzida por sinvastatina e rabdomiólise induzida por cerivastatina (*SEARCH Collaborative Group*, 2008; MARCIANTE et al., 2011; VOORA et al., 2009). Considerando o polimorfismo c.521T>C, a razão de probabilidade para miopatia induzida pela sinvastatina foi de 4,5 por cópia do alelo raro C e de 16,9 para os homozigotos CC quando comparados aos homozigotos TT (*SEARCH Collaborative Group*, 2008).

Embora a variante c.521T>C apresente forte associação com a miopatia induzida pela sinvastatina, a mesma associação não foi observada para a atorvastatina na investigação de 10 casos e 33 controles (BRUNHAM et al 2012). Os autores sugerem que o impacto do polimorfismo c.521T>C parece variar entre as diferentes estatinas, sendo que o efeito para a sinvastatina é maior do que para a atorvastatina. Por outro lado, resultados contraditórios foram relatados por Morimoto et al. (2005) que observaram forte associação entre a miopatia induzida pelo uso de atorvastatina ou pravastatina e a presença do alelo SLCO1B1*15 ($p<0,01$) (MORIMOTO et al., 2005).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto de polimorfismos genéticos de OATP1B1 na disposição cinética, eficácia terapêutica e toxicidade da atorvastatina foi revisado através do levantamento dos estudos clínicos e estudos *in vitro*. Os indivíduos heterozigotos c.521TC e indivíduos homozigotos para o alelo raro (c.521CC) apresentam aumento de 100-150% e 167-245% na AUC da atorvastatina, respectivamente, em relação aos indivíduos homozigotos para o alelo selvagem.

Com relação a avaliação do efeito da atorvastatina na redução de LDL-C e colesterol total para os diferentes genótipos de OATP1B1 c.521T>C, os resultados se mostraram divergentes. Diferentemente do efeito nas concentrações plasmáticas, é provável que as concentrações intracelulares da atorvastatina nos hepatócitos não se alterem em função do genótipo de OATP1B1 c.521T>C, da mesma forma como ocorre para a pravastatina. Logo, estudos de farmacocinética baseada em fisiologia são necessários para confirmar tal hipótese.

Considerando a toxicidade das estatinas em geral, são frequentes os relatos de aumento significativo da incidência de miopatia nos indivíduos portadores do alelo raro de c.521T>C. Entretanto, para a atorvastatina, apenas um estudo envolvendo um pequeno número de participantes evidenciou a maior frequência de miopatia em função do polimorfismo de OATP1B1.

Outros fatores como comorbidades, polifarmácia, aderência a terapia farmacológica e fatores não controlados podem mascarar efeitos potenciais do gene polimórfico na eficácia × toxicidade da atorvastatina. Logo, estudos

clínicos envolvendo em maior número de pacientes em uso de atorvastatina são necessários a fim de esclarecer a necessidade de redução da dose nos indivíduos genotipados com c.521TC ou c.521CC, bem como o impacto econômico e clínico da inserção da farmacogenômica no binômio risco × benefício do tratamento com a atorvastatina.

REFERÊNCIAS

- APARCI, M.; OZTURK, C.; BALTA, S.; OKUTUCU, S.; ISILAK, Z. Hypercholesterolemia is Accounted for Atherosclerosis at the Proximal Arterial Segments of Myocardial Bridging: A Pilot Study. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v.16, 2014.
- Brunham, L.R.; Lansberg, P.J.; Zhang, L.; Miao, F.; Carter, C.; Hovingh, G.K. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. **The Pharmacogenomics Journal**, v.12, p.233–23, 2012.
- BULLMAN, J.; NICHOLLS, A.; VAN LANDINGHAM, K.; FLECK, R.; VUONG, A.; MILLER, J.; ALEXANDER, S.; MESSENHEIMER, J. Effects of lamotrigine and phenytoin on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers. **Epilepsia**, v.52, n.7, p.1351-1358, 2011.
- BUXHOFER-AUSCH, V.; SECKY, L.; WLCEK, K.; SVOBODA, M.; KOUNNIS, V.; BRIASOULIS, E.; TZAKOS, A.G.; JAEGER, W.; THALHAMMER, T. Tumor-specific expression of organic anion-transporting polypeptides: transporters as novel targets for cancer therapy. **Journal of Drug Delivery**, v. 2013, 2013.
- CHEN, C.; MIRELES, R.J.; CAMPBELL, S.D.; LIN, J.; MILLS, J.B.; XU, J.J.; SMOLAREK, T.A. Differential interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase inhibitors with ABCB1, ABCC2, and OATP1B1. **Drug Metabolism and Disposition**, v.33, n.4, p.537-546, 2005.
- CHRISTIANS, U.; JACOBSEN, W.; FLOREN, L.C. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar?. **Pharmacology & Therapeutics**, v.80, n.1, p.1-34, 1998.
- CILLA, D.D. JR.; WHITFIELD, L.R.; GIBSON, D.M.; SEDMAN, A.J.; POSVAR, E.L. Multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.60, n.6, p.687-95, 1996.
- DAVIGLUS, M.L.; PIRZADA, A.; TALAVERA, G.A. Cardiovascular disease risk factors in the Hispanic/Latino population: lessons from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). **Progress in Cardiovascular Diseases**, v.57, n.3, p.230-6, 2014.
- DENG, J.W.; SONG, I.S.; SHIN, H.J.; YEO, C.W.; CHO, D.Y.; SHON, J.H.; SHIN, J.G. The effect of SLCO1B1*15 on the disposition of pravastatin and pitavastatin is substrate dependent: the contribution of transporting activity changes by SLCO1B1*15. **Pharmacogenet Genomics**, v.18, n.5, p.424-33, 2008.
- DI SPIRITO, M.; MORELLI, G.; DOYLE, R.T.; JOHNSON, J.; MCKENNEY, J. Effect of omega-3-acid ethyl esters on steady-state plasma pharmacokinetics of atorvastatin in healthy adults. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v.9, n.17, p.2939-45, 2008.

DIAKOUMAKOU, O.; HATZIGEORGIOU, G.; GONTORAS, N.; BOUTSIKOU, M.; KOLOVOU, V.; MAVROGENI, S.; GIANNAKOPOULOU, V.; KOLOVOU, G.D. Severe/Extreme Hypertriglyceridemia and LDL Apheretic Treatment: Review of the Literature, Original Findings. **Cholesterol**, v.109263, 2014

FERNANDES, R.A.; CHRISTOFARO, D.G.; CASONATTO, J.; CODOGNO, J.S.; RODRIGUES, E.Q.; CARDOSO, M.L.; KAWAGUTI, S.S.; ZANESCO, A. Prevalência de Dislipidemia em Indivíduos Fisicamente Ativos durante a Infância, Adolescência e Idade Adulta. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.97, n.4, p.317-23, 2011.

FRANCESCA NOTARANGELO, M.; MARZILIANO, N.; ANTONIETTA DEMOLA, M.; PIGAZZANI, F.; GUIDOROSI, A.; ANGELICA MERLINI, P.; Ardissino, D. Genetic predisposition to atorvastatin-induced myopathy: A case report. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, 604-606, v.37, n.5, 2012.

FROMM, Martins F.; KIM, Richard B. **Drug Transporters: Handbook of experimental pharmacology**. v.201. Londres: Springer, 2011.

GERTZ, M.; HOUSTON, J.B.; GALETIN, A. Physiologically based pharmacokinetic modeling of intestinal first-pass metabolism of CYP3A substrates with high intestinal extraction. **Drug Metabolism and Disposition**, v.39, n.9, p. 1633-42, 2011.

GOOSEN, T. C.; BAUMAN, J. N.; DAVIS, J. A.; HURST, S. I.; WILLIAMS, J.A.; LOI, C. M. Atorvastatin glucuronidation is minimally and nonselectively inhibited by fibrates gemfibrozil, fenofibrate, and fenofibric acid. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 35, n.8, p.1315-1324, 2007.

HE, Y.J.; ZHANG, W.; CHEN, Y.; GUO, D.; TU, J.H.; XU, L.Y.; TAN, Z.R.; CHEN, B.L.; LI, Z.; ZHOU, G.; YU, B.N.; KIRCHHEINER, J.; ZHOU, H.H. Rifampicin alters atorvastatin plasma concentration on the basis of SLCO1B1 521T>C polymorphism. **Clinica Chimica Acta**, v.405, n.1-2, p.49-52, 2009.

HERMANN, M.; BOGSRUD, M.P.; MOLDEN, E.; ASBERG, A.; MOHEBI, B.U.; OSE, L.; retterstol, K,. Exposure of atorvastatin is unchanged but lactone and acid metabolites are increased several-fold in patients with atorvastatin-induced myopathy. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.79, n.6, p.532-9, 2006.

HIPPIUS, M.; FARKER, K.; HELBLE, S.; HOFFMANN, A. Assessment of ADRs associated with lipid-lowering agents recorded in the Department of Internal Medicine, University Hospital, Jena. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.40, n.3, p.97-101, 2002.

HSYU, P.H.; SCHULTZ-SMITH, M.D.; LILLIBRIDGE, J.H.; LEWIS, R.H.; KERR, B.M. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.45, n.12, p.3445-3450, 2001.

HU, M.; MAK, V. W.; YIN, O. Q.; CHU, T. T.; TOMLINSON, B. Effects of grapefruit juice and SLCO1B1 388A>G polymorphism on the pharmacokinetics

of pitavastatin. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v.28, n.2, p.104-108, 2013.

HUA, W. J.; HUA, W. X.; NAN, F. Y.; JIANG, W. A.; YAN, C. The influence of herbal medicine ursolic acid on the uptake of rosuvastatin mediated by OATP1B1*1a and *5. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v.39, n.3, p.221-230, 2014.

JACOBSEN, W.; KUHN, B.; SOLDNER, A.; KIRCHNER, G.; SEWING, K.F.; KOLLMAN, P.A.; BENET, L.Z.; CHRISTIANS, U. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. **Drug Metabolism and Disposition**, v.28, n.11, p.1369-1378, 2000.

KALLIOKOSKI, A.; BACKMAN, J.T.; KURKINEN, K.J.; NEUVONEN, P.J.; NIEMI, M. Effects of gemfibrozil and atorvastatin on the pharmacokinetics of repaglinide in relation to SLCO1B1 polymorphism. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.84, n.4, p.488-96, 2008.

KAMEYAMA, Y.; YAMASHITA, K.; KOBAYASHI, K.; HOSOKAWA, M.; CHIBA, K. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. **Pharmacogenet Genomics**, v.15, n.7, p.513-22, 2005.

KEARNEY, A. S.; CRAWFORD, L. F.; MEHTA, S.C.; RADEBAUGH, G. W. The interconversion kinetics, equilibrium, and solubilities of the lactone and hydroxyacid forms of the HMG-CoA reductase inhibitor, CI-981. **Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 10, p. 1461-1465, 1993.

KESKITALO, J.E.; ZOLK, O.; FROMM, M.F.; KURKINEN, K.J.; NEUVONEN, P.J.; NIEMI, M. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.86, n.2, p.197-203, 2009.

KOURY, O.H.; SCHEEDE-BERGDAHL, C.; BERGDAHL, A. The role of casein in the development of hypercholesterolemia. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v.70, n.4, p.1021-8, 2014.

KOYTCEV, R.; OZALP, Y.; ERENMEMISOGLU, A.; VAN DER MEER, M.J.; ALPAN, R.S. Bioequivalence study of atorvastatin tablets. **Arzneimittelforschung**, v.54, n.9A, p.573-577, 2004.

LAU Y.Y.; HUANG Y.; FRASSETTO L.; BENET LZ. effect of OATP1B transporter inhibition on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 81, n.2, p.194-204, 2007.

LENNERNÄS, H. Clinical Pharmacokinetics of Atorvastatin. **Clinical Pharmacokinetics**, v.42, n.13, p.1141-1160, 2003.

Lessons from Lipitor and the broken blockbuster drug model. **Lancet**, Dec v.10, n.378, ed.9808, p.1976, 2011

LILJA, J.J.; KIVISTÖ, K.T.; NEUVONEN, P.J. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.66, n.2, p.118-127, 1999.

LINS, R.L.; MATTHYS, K.E.; VERPOOTEN, G.A.; PEETERS, P.C.; DRATWA, M.; STOLEAR, J.C.; LAMEIRE, N.H. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.18, n.5, p.967-976, 2003.

LIU, Y.M.; PU, H.H.; LIU, G.Y.; JIA, J.Y.; WENG, L.P.; XU, R.J.; LI, G.X.; WANG, W.; ZHANG, M.Q.; LU, C.; YU, C. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two different atorvastatin calcium 10-mg tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy fasted Chinese adult males. **Clinical Therapeutics**, v.32, n.7, p.1396-1407, 2010.

MARCIANTE, K. D.; DURDA, J. P.; HECKBERT, S. R.; LUMLEY, T.; RICE, K.; MCKNIGHT, B.; TOTAH, R. A.; TAMRAZ, B.; KROETZ, D. L.; FUKUSHIMA, H.; KASPERA, R.; BIS, J. C.; GLAZER, N. L.; LI, G.; AUSTIN, T. R.; TAYLOR, K. D.; ROTTER, J. I.; JAQUISH, C. E.; KWOK, P. Y.; PSATY, B. M. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. **Pharmacogenetics and Genomics**, v.21, n.5, p.280-288, 2011.

MAZZU AL, LASSETER KC, SHAMBLEN EC, AGARWAL V, LETTIERI J, SUNDARESEN P. Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.68, p.391-400, 2000.

MCTAGGART, F.; JONES, P. Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit. **Cardiovascular Drugs and Therap.**, v.22, n.4, p.321-38, 2008.

MORIMOTO, K. et al. OATP-C(OATP1B1)*15 is associated with statin-induced myopathy in hypercholesterolemic patients [abstract]. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.77, p.21, 2005.

NAWROCKI, J.W.; WEISS, S.R.; DAVIDSON, M.H.; SPRECHER, D.L.; SCHWARTZ, S.L.; LUPIEN, P.J.; JONES, P.H.; HABER, H.E.; BLACK, D.M. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.15, n.5, p.678-82, 1995

NIES, A.T.; NIEMI, M.; BURK, O.; WINTER, S.; ZANGER, U.M.; STIEGER, B.; SCHWAB, M.; SCHAEFFELER, E. Genetics is a major determinant of expression of the human hepatic uptake transporter OATP1B1, but not of OATP1B3 and OATP2B1. **Genome Medicine**, v.5, n.1, p.1, 2013.

PASANEN MK, NEUVONEN M, NEUVONEN PJ, NIEMI M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. **Pharmacogenet Genomics**, v.16, p.873–879, 2006.

PASANEN, M. **Pharmacogenetics of SLCO1B1: Population genetics and effect on statins.** f.105, Dissertação acadêmica - Department of Clinical Pharmacology, University of Helsinki, 2008.

PASANEN, M.K.; FREDRIKSON, H.; NEUVONEN, P.J.; NIEMI, M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.82, n.6, p.726-733, 2007.

PHAM, P.A.; LA PORTE, C.J.; LEE, L.S.; VAN HEESWIJK, R.; SABO, J.P.; ELGADI, M.M.; PILIERO, P.J.; BARDITCH-CROVO, P.; FUCHS, E.; FLEXNER, C.; CAMERON, D.W. Differential effects of tipranavir plus ritonavir on atorvastatin or rosuvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. **Antimicrob Agents Chemother**, v.53, n.10, p.4385-4392, 2009.

POSVAR, E.L.; RADULOVIC, L.L.; CILLA, D.D. Jr.; WHITFIELD LR, SEDMAN AJ. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v.36, n.8, p.728-31, 1996.

REFARGEN Dados farmacogenéticos de SLCO1B1. Disponível em: <http://www.refargen.org.br/article.php3?id_article=55>. Acesso em: 24 março de 2015.

SCHWABEDISSEN, H.E.M.Z.; ALBERS, M.; BAUMEISTER, S. E.; RIMMBACH, C.; NAUCK, M.; WALLASCHOFSKI, H.; SIEGMUND, W.; VOLZKE, H.; KROEMER, H. K. Function-impairing polymorphisms of the uptake transporter SLCO1B1 modify the therapeutic efficacy of statins in a population-based cohort. **Pharmacogenet Genomics**, v.25, n.1, p.8-18, 2014.

SCHWABEDISSEN, H.E.M.Z.; GRUBE, M.; KROEMER, H. K. **Pharmacogenetics of Drug Transporters, in Pharmacogenetics and Individualized Therapy.** USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012.

SEARCH COLLABORATIVE GROUP; LINK E, PARISH S, ARMITAGE J, BOWMAN L, HEATH S, MATSUDA F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. **New England Journal of Medicine**, v.359, p.789–799, 2008.

SHEN, Y.; ZHANG, Y.F.; CHEN, X.Y.; GUO, L.X.; ZHONG, D.F. Pharmacokinetics and bioequivalence of atorvastatin calcium tablets in healthy male Chinese volunteers. **Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi**, v.40, n.3, p.243-247, 2012.

SHIN, K.H.; KIM, T.E.; KIM, S.E.; LEE, M.G.; SONG, I.S.; YOON, S.H.; CHO, J.Y.; JANG, I.J.; SHIN, S.G.; YU, K.S. The effect of the newly developed angiotensin receptor II antagonist fimasartan on the pharmacokinetics of atorvastatin in relation to OATP1B1 in healthy male volunteers. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.58, n.5, p.492-9, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n.4, Supl.1, 2013.

SRIVASTAVA, A.; MISHRA, A.; SINGH, R.; RAI, R.; SRIVASTAVA, N.; MITTAL, B. Multi-analytic approach elucidates significant role of hormonal and hepatocanicular transporter genetic variants in gallstone disease in North Indian population. **PLoS One**, v.8, n.4, e.59173, 2013.

STERN, R.H.; YANG, B.B.; HORTON, M.; MOORE, S.; ABEL, R.B.; OLSON, S.C. Renal dysfunction does not alter the pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction of atorvastatin. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v.37, n.9, p.816-9, 1997

TACHIBANA-IIMORI R, TABARA Y, KUSUHARA H, KOHARA K, KAWAMOTO R, NAKURA J, et al. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLCO1B1) on lipidlowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. **Drug Metab Pharmacokinet**, v.19, p.375–380, 2004.

TAMRAZ, B.; FUKUSHIMA, H.; WOLFE, A. R.; KASPERA, R.; TOTAH, R. A.; FLOYD, J. S.; MA, B.; CHU, C.; MARCIANTE, K. D.; KECKBERT, S. R.; PSATY, B. M.; KROETZ, D. L.; KOWK, P. Y. OATP1B1-related drug-gene interactions as potential risk factors for cerivastatin-induced rhabdomyolysis. **Pharmacogenetics and Genomics**, v.23, n.7, p.355-64, 2013.

TIRONA, R.G.; LEAKE, B.F.; MERINO, G.; KIM, R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. **The Journal of Biological Chemistry**, v.276, n.276, ed.38, p.35669-75, 2001.

VILDHEDE, A.; KARLGREN, M.; SVEDBERG, E. K.; WISNIEWSKI, J. R.; LAY, Y.; NORÉN, A.; ARTURSSON, P. Hepatic uptake of atorvastatin: influence of variability in transporter expression on uptake clearance and drug-drug interactions. **Drug Metabolism and Disposition**, v.42, n.7, p.1210-1218, 2014.

VOORA, D.; SHAH, S.H.; SPASOJEVIC, I.; ALI, S.; REED, C.R.; SALISBURY, B.A.; GINSBURG, G.S. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. **Journal of the American College of Cardiology**, v.54, n.17, p.1609-16, 2009.

WATANABE, T.; KUSUHARA, H.; MAEDA, K.; SHITARA, Y.; SUGIYAMA, Y. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.328, n.2, p.652-62, 2009.

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.

Araraquara, 26 de março de 2015.

Guilherme Rosa do Nascimento

De acordo:

Profa. Dra. Natália Valadares de Moraes