

Farmacogenética e Efeito Antiinflamatório dos Inibidores da HMG-CoA Redutase

revisão

ALEXANDRE B. ROSENDO
FELIPE DAL-PIZZOL
MARILU FIEGENBAUM
SILVANA DE ALMEIDA

Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC (ABR & FD-P); Centro Universitário Metodista IPA (MF) e Laboratório de Biologia Molecular, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (SA), RS.

RESUMO

A aterosclerose é resultado da associação de uma deposição de lipídios na parede arterial e um processo inflamatório de baixo grau. Essa inflamação pode ser detectada através da dosagem de marcadores séricos, que indicam o grau de aterosclerose, e estão associados a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, independentemente dos níveis lipídicos. Entre estes marcadores destaca-se a Proteína C reativa ultra-sensível. As estatinas reduzem a inflamação associada à aterosclerose, o que é verificado por uma redução dos valores de proteína C reativa. Parte desse efeito está associada à diminuição de proteínas isopreniladas, porém as estatinas possuem efeitos diretos no sistema imune. Variações genéticas individuais estão associadas a variações no efeito hipolipemiante das estatinas, porém pouco se sabe sobre as variantes que interferem com as ações antiinflamatórias desses medicamentos. Além dos genes envolvidos no metabolismo do colesterol, genes que influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica das estatinas são possíveis responsáveis pela variação do efeito antiinflamatório observado. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/4:520-525)**

Descritores: Aterosclerose; Inflamação; Proteína C reativa; Farmacogenética

ABSTRACT

Pharmacogenetics and Anti-Inflammatory Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors.

Atherosclerosis is a result from the association of lipid deposition in the arterial wall and inflammatory process. This inflammatory process may be detected by clinical markers of systemic inflammation, such as ultrasensible C-reactive protein, which is associated with cardiovascular risk, independently of lipid levels. Statins reduce the inflammation associated to atherosclerosis, which may be verified by a reduction of the C-reactive protein levels. It seems that statins alter immune function by modulating post-translational protein prenylation. Individual genetic variations are associated with modulation of statins lipid-lowering effect; however, few studies have related the effect of the genetic variants with anti-inflammatory effect of statins. In addition to the genes involved in the cholesterol metabolism, genetic factors affecting statins pharmacodynamics and/or pharmacokinetics are potentially responsible for lipid and anti-inflammatory effects. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/4:520-525)**

Keywords: Atherosclerosis; Inflammation; C-reactive protein; Pharmacogenetics

Recebido em 25/08/06
Revisado em 27/10/06
Aceito em 26/02/07

MARCADORES INFLAMATÓRIOS E O DESENVOLVIMENTO DE ATEROSCLEROSE

DOENÇA CARDÍACA CORONARIANA (DCC) ocasionada pela aterosclerose é a principal causa de morte em países industrializados. Os fatores de risco modificáveis classicamente descritos para DCC incluem aumento dos níveis de colesterol sérico encontrado nas lipoproteínas de baixa-densidade (LDL-C), diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), hipertensão, tabagismo e diabetes mellitus. A idade e a herança genética, identificada clinicamente pela história familiar de DCC precoce, estão entre os fatores de risco não modificáveis (1,2).

Diversos estudos indicam que a aterosclerose, além de ser ocasionada pela deposição de lipídios na parede arterial, também é caracterizada por um processo inflamatório de baixo grau que está presente em todas as fases do processo aterosclerótico (3). O início da lesão é caracterizado pelo recrutamento dos leucócitos mononucleares, seguido da liberação de citocinas que proporcionam a transmigração de células inflamatórias para o espaço sub-endotelial e contribuem para a diferenciação de macrófagos em monócitos, os quais possuem receptores para lipoproteínas modificadas. A última fase, ou o rompimento, causadora das complicações trombóticas da aterosclerose é ocasionada pelo interferon- γ e por metaloproteinases, os quais quebram a estrutura de colágeno que estabiliza a placa (4). Alguns estudos genéticos corroboram o efeito da inflamação na aterosclerose, a variante -174 no gene TLR-4 (*Toll-like receptor 4*) diminui a resposta imune inata dos indivíduos e está associada a menores valores de Proteína C-Reativa ultra-sensível, DCC e diabetes mellitus (5-7).

Na busca por marcadores desse processo inflamatório que possam servir como preditores do risco de doença aterosclerótica e cardiovascular, a proteína C-reativa (PCR) teve um papel de destaque. Estudos prospectivos demonstraram que a PCR é um fator de risco independente para infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em pessoas aparentemente saudáveis (4,8). A dosagem da PCR acrescenta informação prognóstica independente dos valores de colesterol basal e do escore de risco cardiovascular de Framingham (8,9). No entanto, a PCR é um marcador de resposta inflamatória não específica produzida principalmente pelos hepatócitos, em resposta a infecção, trauma, neoplasia maligna, doença reumatológica ou pela aterosclerose (10,11). Na aterosclerose, a produção de interferon- γ e fator de necrose tumoral- β pelos linfócitos T amplificam o processo inflamatório, induzindo macrófagos, células endoteliais e células do

músculo liso na produção de fator de necrose tumoral- α , que junto com interferon- γ e interleucina-1 estimulam a produção de interleucina-6. A interleucina-6 é a principal estimulante hepática da produção de PCR (12). Entre doadores saudáveis, a média dos valores de PCR é 0,8 mg/l, mas esses valores podem aumentar rapidamente após estímulo inflamatório (11). Para cálculos de risco (a PCR pode ser dividida em três níveis), um adulto saudável com níveis de PCR no tercil superior apresenta um risco relativo de 2,0 de desenvolver um evento coronariano agudo em comparação com aqueles indivíduos que apresentam PCR no tercil inferior (13). Em presença de processo coronariano agudo ou em pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular, os valores de PCR costumam estar elevados. Segundo a orientação do Centro de Controle de Doenças da Associação Americana do Coração (CDC/AHA), em 2003, valores de proteína C reativa menores do que 1, entre 1 e 3 e maiores que 3 mg/L, podem representar os pacientes de baixo, médio e alto risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, respectivamente (14). A PCR não é apenas um marcador de risco, seu papel na patogênese da aterosclerose está relacionado: (i) à capacidade de degradar a LDL oxidada, ativando cascata do complemento e conseqüentemente causando maior inflamação da placa; (ii) à indução da expressão de moléculas de adesão; (iii) ao aumento da capacidade de captação da LDL-C pelos macrófagos e (iv) à redução da expressão da óxido nítrico endotelial sintase (15).

Interleucina-6 (IL-6) é uma citocina inflamatória produzida por vários tecidos. Pacientes com insuficiência coronariana aguda apresentam valores de IL-6 elevados e este aumento é considerado um indicativo de risco cardiovascular aumentado (16). Pacientes com IL-6 elevada têm um risco relativo de 2,3 vezes maior de um evento coronariano agudo em comparação com pacientes com os valores mais baixos (17). O fator de necrose tumoral- α (TNF- α) é uma citocina inflamatória que, na aterosclerose, é derivada das células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos associados com a placa de ateroma. Níveis elevados de TNF- α estão associados com rompimento de placas de ateroma e prognóstico adverso, após eventos coronarianos agudos (18,19). Outros marcadores inflamatórios, embora menos estudados, também estão envolvidos no processo aterosclerótico: (i) as moléculas de adesão solúveis no plasma refletem o estado de inflamação e ativação endotelial; (ii) a interleucina-18 proporciona a indução de interferon- γ e linfócitos T; (iii) proteínas de fase aguda relacionadas à coagulação como o fibrinogênio e (iv) as metaloproteinases de matriz (18,20-22).

OS INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE E OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS

No manejo do paciente com aterosclerose, o tratamento da dislipidemia é fundamental, sendo os inibidores da HMG-CoA redutase ou estatinas os principais fármacos utilizados com esta finalidade. Na aterosclerose, as estatinas suplantaram todos os outros fármacos em reduzir a incidência de morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (23). Sua ação é proveniente da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), etapa limitante na biossíntese do colesterol. Essa inibição reduz a secreção de lipoproteínas contendo apolipoproteína B (apo-B) e aumenta a síntese do receptor de LDL diminuindo os seus níveis plasmáticos (24). Vários estudos demonstram que as estatinas podem reduzir o risco cardiovascular por outros mecanismos, além dos efeitos na redução do colesterol, pois esses fármacos possuem efeitos pleiotrópicos que incluem a melhora da disfunção endotelial (aumento da liberação de óxido nítrico derivado do endotélio), efeitos antioxidantes diretos (inibindo a oxidação da LDL-C e VLDL-C) e indiretos, ação anti-inflamatória (demonstrada pela redução da PCR e moléculas de adesão e pela inibição da proliferação de células do músculo liso na placa aterosclerótica) e efeitos imunomodulatórios (25-27). Parte do benefício do tratamento com inibidores da HMG CoA-redutase seria atribuído a estes efeitos pleiotrópicos, como o anti-inflamatório, observado clinicamente pela diminuição dos marcadores de atividade inflamatória (28).

Como inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, as estatinas causam a diminuição do mevalonato (metabólito da síntese do colesterol) e consequentemente de outros compostos isoprenóides como o farnesilpirofosfato e geranylgeranylpirofosfato. Essas proteínas atuam na isoprenilação pós-tradução de proteínas, como os membros da família da GTPase, Ras, RhoA e Rac. A isoprenilação é um passo fundamental para a associação dessas pequenas proteínas à membrana plasmática e é essencial para que estas apresentem atividade biológica (29,30). Deste modo, as estatinas, por exemplo, ocasionam uma inibição de Rho aumentando a expressão da óxido nítrico sintase, que estaria inibida na presença da proteína Rho isoprenilada. A inibição do Rac-1, pela ausência de isoprenilação, atenua a produção de espécies reativas do oxigênio. Embora os mecanismos da ação dos inibidores da HMG-CoA redutase, na diminuição das moléculas de adesão e da proteína C reativa, ainda não sejam completamente compreendidos, sugere-se que a

inibição das proteínas isopreniladas seja responsável por parte do efeito anti-inflamatório destes fármacos (29,31,32). Entretanto, os inibidores da HMG-CoA redutase podem bloquear as β -2 integrinas e o antígeno de função leucocitária-1 (LFA-1) (que são sinais co-estimuladores para ativação das células T) por ligação a um sítio alostérico dentro do LFA-1, independente do efeito na HMG-CoA redutase e, consequentemente, das proteínas isopreniladas. Outros efeitos anti-inflamatórios são a diminuição da resposta imune Th1, o aumento da resposta Th2 e a menor expressão de CD 40 em células vasculares (33,34).

O tratamento com os inibidores de HMG-CoA redutase causa uma redução dos valores de PCR (de 30 a 89%), correlacionada com uma menor taxa de eventos cardiovasculares. Essa redução nos valores de PCR foi observada independentemente da idade, sexo, perfil lipídico e terapia de reposição hormonal feminina. Indivíduos com índice de massa corporal maior que 29 kg/m² obtiveram uma maior redução dos valores de PCR, enquanto os tabagistas obtiveram esse efeito atenuado. A diminuição dos valores de PCR foi observada em 2 semanas após o tratamento (18,28). Porém, ainda há poucos estudos sobre o efeito da dose, do tipo de estatina utilizada ou do uso de medicações associadas (como o ezetimiba) na potência redutora dos valores de PCR séricos. Com relação aos níveis séricos de IL-6 e TNF- α , os estudos ainda apresentam resultados controversos sobre a capacidade das estatinas em ocasionarem uma redução significativa destes marcadores (18,35).

A FARMACOGENÉTICA DO TRATAMENTO COM INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE

Conforme o exposto anteriormente, as estatinas são uma classe de medicamentos com diversas ações benéficas sobre o sistema cardiovascular e potencialmente sobre outros sistemas; no entanto, alguns pacientes apresentam efeitos adversos graves após utilização e outros não apresentam a eficácia desejada. A variabilidade interindividual na resposta é um dos fatores que pode limitar o benefício alcançado. A farmacogenética consiste no estudo da variabilidade genética que está associada a uma variação na resposta a medicações. As pesquisas farmacogenéticas envolvem a procura por polimorfismos genéticos em genes que influenciem a resposta ao tratamento, os denominados genes candidatos. São considerados genes candidatos os que codificam proteínas que influenciam a farmacocinética dos fármacos, ou seja, a absorção, distribuição, bio-

transformação e excreção, e genes que codificam as proteínas que influenciam a farmacodinâmica, ou seja, proteínas-alvo para a ação do fármaco.

No caso dos inibidores da HMG-CoA redutase, os genes que codificam enzimas de biotransformação de fase I, da família do citocromo P-450 como o CYP3A4, CYP3A5 e CYP2C9, e de fase II, como as sulfotransferases, são importantes. Das estatinas disponíveis no mercado, somente a pravastatina não passa pelo metabolismo de fase I mediado pelo citocromo P450. A atorvastatina, a lovastatina e a sinvastatina são biotransformadas pelo citocromo P450 3A (3A4 e 3A5), enquanto a fluvastatina e a rosuvastatina são biotransformadas pelo citocromo P450 2C9 (36).

Além do metabolismo hepático, a atorvastatina e a sinvastatina são substratos do transportador glicoproteína-P (Pg-P) (37,38). A glicoproteína-P (codificada pelo gene ABCB1) é uma proteína transportadora de fármacos ATP-dependente, que reduz a biodisponibilidade de fármacos expelindo-os das células através de membranas. Algumas estatinas (pravastatina, rosuvastatina e cerivastatina) também são substratos para a proteína de transporte de captação OATP. A proteína OATP-C ou OATP1B1 (codificada pelo gene SLCO1B1) é expressa predominantemente na membrana basolateral dos hepatócitos (39,40), o que indica que sua função é captar substratos da circulação portal e facilitar sua excreção (41,42).

Também são importantes para estudos farmacogenéticos, no caso das estatinas, os genes da HMG-CoA redutase (HMGCR), *peroxisome proliferator-activated receptor- α* (PPAR α) e receptor retinóide X α (RXR α), pois estão envolvidos com o mecanismo de ação dessa classe de medicamentos. Além destes, os genes envolvidos na condição da doença subjacente podem determinar uma suscetibilidade maior ou menor para a resposta à medicação, como os genes que codificam proteínas envolvidas com a função endotelial, mecanismo de inflamação e metabolismo lipídico (43,44).

Os estudos de farmacogenética das estatinas já realizados estão concentrados, basicamente, na avaliação da eficácia do tratamento com relação à melhoria do perfil lipídico (revisão 43-44). Até o momento, 33 variantes genéticas foram estudadas nos genes da HMG-CoA redutase, squaleno sintase, 7 α -hidroxilase do colesterol, receptor de LDL-C, apolipoproteínas B, E e A1, proteína transferidora de ésteres de colesterol, *ATP-binding cassette transporter* A1 e G8, paraxonase 1, proteína de ligação ao elemento regulatório de esteróis 1, *peroxisome proliferator-activated receptor* δ/γ , lipoproteína lipase, proteína transferidora

de triglicerídeos microsomal, receptor de leptina, citocromo P-450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9), *ATP-binding cassette transporter* B1, transportador de ânions orgânicos do tipo C, receptor de estrógenos 1, estromelina 1, fibrinogênio, enzima conversora de angiotensina 1, interleucina 6 e 1 β , receptor *Toll-like* 4, glicoproteína IIIA, fator XII e óxido nítrico sintase (44). Com os dados atuais e as ferramentas de análise estatística, nenhuma das associações detectadas entre genótipos e os valores de lipoproteínas foram suficientemente fortes para justificar análise genética na prática clínica (45).

O componente genético da variabilidade na resposta antiinflamatória e sobre a função endotelial é uma área ainda incipiente. Com relação à farmacogenética e resposta antiinflamatória das estatinas, apenas um trabalho foi realizado. Shepherd e cols. (46) detectaram que portadores da variante -174C no gene da IL-6 possuíam uma predisposição maior ao desenvolvimento de doença aterosclerótica; no entanto, portadores do mesmo alelo apresentavam uma melhor resposta com relação aos marcadores inflamatórios após tratamento com pravastatina.

Uma outra área importante da farmacogenética dos hipolipemiantes está relacionada à avaliação do desenvolvimento de efeitos adversos graves do tratamento, que incluem efeitos miotóxicos como miopatia, mialgia, miosite e rabdomiólise; no entanto, poucos estudos foram realizados com esse objetivo (43,44,47). Adicionalmente, os mecanismos bioquímicos que envolvem o desenvolvimento de efeitos adversos graves ainda não estão bem estabelecidos. Uma das hipóteses relaciona o desenvolvimento desses efeitos adversos ao mesmo mecanismo relacionado ao papel antiinflamatório das estatinas. Portanto, o conhecimento de quais genes estão relacionados a uma melhor ou pior resposta ao tratamento com as estatinas em relação aos marcadores inflamatórios pode auxiliar no entendimento da rota bioquímica envolvida no desenvolvimento de efeitos adversos graves, assim como na identificação de indivíduos com maior predisposição ao desenvolvimento de efeitos adversos, visto que os estudos farmacogenéticos que avaliam o desfecho final são limitados devido à baixa frequência de muitos destes efeitos.

Tendo em vista a importância crescente do processo inflamatório na patogênese da aterosclerose e a descoberta dos efeitos antiinflamatórios das estatinas, surge a necessidade de estudos que avaliem a variabilidade interindividual na resposta antiinflamatória das estatinas (28). Algumas características já têm sido demonstradas, como a interferência do tabagismo. Porém, pouco se sabe sobre a influência de outras vari-

antes, entre estas, as genéticas acima citadas na resposta antiinflamatória destes fármacos. Atualmente, as estatinas estão alçando novas indicações e todo um novo campo de estudo se impõe. Qual o tipo de estatina tem melhor atividade antiinflamatória? Qual a melhor dose? Quais as características genéticas dos indivíduos que o colocam como melhores respondedores (em quem e por que a PCR tem as maiores reduções)? São as próximas questões, que, com a ajuda da farmacogenética, podem ser respondidas.

REFERÊNCIAS

1. NCEP Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Final Report, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. **NIH Publication 2002** No. 02-5215.
2. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Executive summary of European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. **Eur Heart J 2003**; 24:1601-10.
3. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N Engl J Med 1999**;340:115-26.
4. Koenig W. Predicting risk and treatment benefits in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. **Int J Cardiol 2005**;98:199-206.
5. Chapman CML, Beiby JP, Humhries SE, Palmer LJ, Thompson PL, Hung J. Association of an allelic variant of interleukin-6 with subclinical carotid atherosclerosis in an Australian community population. **Eur Heart J 2003**;24:1494-9.
6. Flex A, Gaetani E, Papaleo P, Straface G, Proia AS, Pecorini G, et al. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke **Stroke 2004**;35:2270-5.
7. Kolek MJ, Carlquist JF, Muhlestein JB, Whiting BM, Horne BD, Bair TL, et al. Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism is associated with reductions in vascular inflammation, angiographic coronary artery disease, and clinical diabetes **Am Heart J 2004**;148:1034-40
8. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **N Engl J Med 2002**;347:1557-65.
9. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. **Circulation 2003**;107:363-9.
10. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med 2000**; 342:836-43.
11. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest 2003**;111:1805-12.
12. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. **N Engl J Med 2005**;352:1685-95.
13. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low-grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. **BMJ 2000**;321:199-204.
14. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation 2003**;107:499-511.
15. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. **Circulation 2000**;102:2165-8.
16. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. **J Am Med Assoc 2002**;288:980-7.
17. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentrations of IL-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. **Circulation 2000**;101:1767-72.
18. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction. **J Inter Med 2002**;252:283-94.
19. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increase risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. **Circulation 2000**;101:2149-53.
20. Wu KK, Aleksic N, Ballantyne CMA, Juneja H, Boerwinkle E. Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 in predicting risk of coronary heart disease. **Circulation 2003**;107:1729-32.
21. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. **Circulation 2002**;106:24-30.
22. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. **Circulation 2003**;107:1579-85.
23. Topol EJ. Intensive statin therapy — A sea change in cardiovascular prevention. **N Engl J Med 2004**;350:1562-3.
24. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. **J Lipid Res 1992**;33:1569-82.
25. Liao JK. Effects of statins on 3 HMG CoA reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. **Am J Cardiol 2005**;96:24F-33F.
26. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. **Circulation 2004**;109:III39-43.
27. Yilmaz MI, Baykal Y, Kilic M, Sonmez A, Bululu F, Aydin A, et al. Effects of statins on oxidative stress. **Biol Trace Elem Res 2004**;98:119-27.
28. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. **N Engl J Med 2005**;352:29-38.
29. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. **J Clin Invest 2002**;110:285-8.
30. Landsberger M, Jantzen F, Konemann S, Felix SB. Blockade of geranylgeranylation by rosuvastatin upregulates eNOS expression in human venous endothelial cells. **Biochem Biophys Res Commun 2005**;336:1005-9.
31. Arnaud C, Brauersreuther V, Mach F. Toward immunomodulatory and anti-inflammatory properties of statins. **Trends Cardiovasc Med 2005**;15:202-6.
32. Barbara ER, Nathalie FW, Cameron JW, Julie HC, Gordon RC. Rho and vascular disease. **Atherosclerosis 2005**;183:1-16.
33. Elrod JW, Lefer DJ. The effects of statins on endothelium, inflammation and cardioprotection. **Drugs News Perspect 2005**;18:229-36.
34. Cordle A, Talboo JK, Wilkinson B, Limpert A, Landreth G. Mechanism of statin-mediated inhibition of small G-protein function. **J Biol Chem 2005**;280:34202-9.
35. Bonnie KY, Rader DJ. The effects of statin therapy on plasma markers of inflammation in patients without vascular disease. **Clin Cardiol 2005**;28:67-70.
36. Igel M, Sudhop T, Von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins). **Eur J Clin Pharmacol 2001**;57:357-64.
37. Wang E, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. **Pharm Res 2001**;18:800-6.

38. Sakaeda T, Takara K, Kakumoto M, Ohmoto N, Nakamura T, Iwaki K, et al. Simvastatin and lovastatin, but not pravastatin, interact with MDR1. **J Pharm Pharmacol** 2005;54:419-23.
39. Kullak-Ublick GA, Ismair MG, Stieger B, Landmann L, Huber R, Pizzagalli F, et al. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and functional comparison with three others OATPs of human liver. **Gastroenterology** 2001;120:525-33.
40. Tamai I, Nezu J, Uchino H, Sai Y, Oku A, Shimane M, et al. Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family. **Biochem Biophys Res Commun** 2000;273:351-60.
41. Kim RB. 3-hidroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins) and genetic variability (single nucleotide polymorphisms) in a hepatic drug uptake transporter: what's it all about? **Clin Pharmacol Ther** 2004;75:381-5.
42. Mwinji J, Johne A, Bauer S, Roots I, Gerloff T. Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) *5 and *1b haplotypes on pravastatina kinetics. **Clin Pharmacol Ther** 2004;75:415-21.
43. Humphries SE, Hingorani A. Pharmacogenetics: Progress, pitfalls and clinical potential for coronary heart disease. **Vascul Pharmacol** 2006;44:119-25.
44. Schmitz G, Langmann T. Pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy. **Vascul Pharmacol** 2006;44:75-89.
45. Kajinami K, Takekoshia N, Brousseau ME, Schaefer EJ. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. **Atherosclerosis** 2004;177:219-34.
46. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland coronary prevention study group. **N Engl J Med** 1995;333:1301-7.
47. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, 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;78:551-8.

Endereço para correspondência:

Silvana de Almeida
Rua Sarmento Leite 245, sala 309
90050-170 Porto Alegre, RS
Fax: (51) 3303-8718
E-mail: salmeida@fffcmpa.edu.br