

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE**  
**DIRETORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA ATEROSCLEROSE E O  
TRATAMENTO COM INIBIDORES DA HMG C<sub>0</sub>-A REDUTASE**

**ALEXANDRE BITENCOURT ROSENDO**

**CRICIÚMA, SANTA CATARINA**

**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE**  
**DIRETORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Marcadores inflamatórios na aterosclerose e o tratamento com inibidores  
da HMG-CoA redutase**

**ALEXANDRE BITENCOURT ROSENDO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde

Área de Concentração: Medicina I

Orientadora: Profa. Dra. Silvana de Almeida  
Co-orientador: Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol

**CRICIÚMA, SANTA CATARINA**

**2007**

**Marcadores inflamatórios na aterosclerose e o tratamento com inibidores  
da HMG-CoA redutase**

**ALEXANDRE BITENCOURT ROSENDO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde

Área de Concentração: Medicina I

Orientadora: Profa. Dra. Silvana de Almeida  
Co-orientador: Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol

**CRICIÚMA, SANTA CATARINA**

**2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

R813m Rosendo, Alexandre Bitencourt.

Marcadores inflamatórios na aterosclerose e o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase / Alexandre Bitencourt Rosendo ; orientadora : Silvana de Almeida. - Criciúma : Ed. do Autor, 2007.

98 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2007.

1. Aterosclerose. 2. Sistema cardiovascular - Doenças. 3. Inibidores químicos. I. Título.

Bibliotecária: Flávia Cardoso – CRB 14/840  
Biblioteca Central Prof. Eurico Back – UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão  
Diretoria de Pós-Graduação  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 1.919 de 03.06.2005

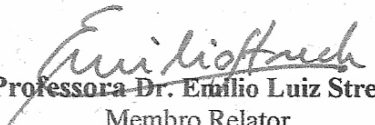
---

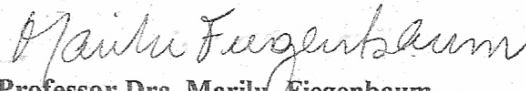
## PARECER

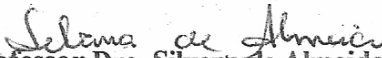
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado) reuniram-se para realizar a arguição da Dissertação de MESTRADO apresentada pelo candidato **ALEXANDRE BITENCOURT ROSENDO**, sob o título: “**Marcadores Inflamatórios na Aterosclerose e o Tratamento com Inibidores da HMG Co-A Redutase**”. para obtenção do grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE** do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Após haver analisado o referido trabalho e argüido a candidata, os membros são de parecer pela “**APROVAÇÃO**” da Dissertação.

Criciúma, SC, 26 de fevereiro de 2007.

  
**Professora Dr. Emílio Luiz Streck**  
Membro Relator

  
**Professor Dra. Marilu Fiegenbaum**  
Membro Externo

  
**Professor Dra. Silvana de Almeida**  
Presidente da Banca e Orientador

## SUMÁRIO

### LISTA DE ABREVIATURAS

### RESUMO

### ABSTRACT

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
1.1. Doença aterosclerótica.....	11
1.1.1. Epidemiologia e fisiopatologia .....	11
1.1.2. Fatores e marcadores de risco .....	13
1.1.2.1. Marcadores inflamatórios.....	15
1.2. Os inibidores da 3-hidroxi 3-metilglutaril Coenzima-A redutase.....	18
1.2.1 Mecanismo de ação .....	18
1.2.2 Estudos sobre eficácia.....	19
1.2.3 A Farmacogenética dos inibidores da 3-hidroxi 3-metilglutaril Coenzima-A redutase.....	21
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>23</b>
2.1. Objetivo geral.....	23
2.2. Objetivos específicos.....	23
<b>3. ARTIGO 1.....</b>	<b>25</b>
3.1. Carta de submissão à revista.. ..	26
3.2. Artigo: Farmacogenética e Efeito Antiinflamatório dos Inibidores da HMG-CoA redutase.....	27
<b>4. ARTIGO 2.....</b>	<b>47</b>
4.1. Artigo: Anti-inflammatory and lipid-lowering effect of simvastatin treatment in Brazilian hypercholesterolemic patients.....	48

<b>5.DISSCUSSÃO.....</b>	<b>70</b>
<b>6.REFERÊNCIAS.....</b>	<b>77</b>
<b>7.APÊNDICES.....</b>	<b>91</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>97</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

APO E: apolipoproteína E  
AVC: acidente vascular cerebral  
DCC: Doença cardíaca coronariana  
DCV: Doença cardiovascular  
DM: *diabetes mellitus*  
FPP: farnesilpirofosfato  
GGPP: geranylgeranylpirofosfato .  
HAS: hipertensão  
HDL-C: Lipoproteína de alta densidade  
HMG-CoA: 3-Hidroxi 3-metil-glutaril Coenzima A  
IAM: infarto agudo do miocárdio  
ICAM: Molécula de adesão intercelular  
III NCEP: Third report of the National Cholesterol Education Program  
IL: Interleucina  
LDL-C: Lipoproteína de baixa-densidade  
MMP: metaloproteinase de matriz  
PCR-us: Proteína C Reativa ultra-sensível  
TG: triglicerídeos  
TNF: fator de necrose tumoral  
VLDL-C: Lipoproteína de muito baixa densidade

## RESUMO

A aterosclerose é resultado da associação de uma deposição de lipídios na parede arterial e um processo inflamatório de baixo grau. Esta inflamação pode ser detectada através da dosagem de marcadores séricos, como a proteína C-reativa, que indicam o grau de aterosclerose, e estão associados a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, independentemente dos níveis lipídicos. Neste estudo foram avaliados o perfil lipídico e os níveis de PCR-us em 203 usuários de simvastina (20mg/d) e em 108 indivíduos controles (não usuários de medicação hipolipemiantes). Os resultados do presente estudo demonstram que somente 43,1% dos pacientes de alto risco cardiovascular alcançam as metas preconizadas em LDL-C. Não houve diferença entre os valores de PCR-us entre os usuários de simvastatina e controles. No grupo controle, 21,6 % dos pacientes com baixo risco cardiovascular, classificados pelos fatores de risco clássicos, apresentaram PCR-us >3mg/l, enquanto 9,9% dos pacientes usuários de simvastatina e com alto risco de doença cardíaca também apresentaram valores de PCR-us elevados. Foi observada uma grande distância entre os objetivos preconizados nos consensos e os alcançados na prática diária com o uso de estatinas.

## ABSTRACT

Atherosclerosis is the 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 ultra sensitive C-reactive protein, which is associated with cardiovascular risk, independently of lipid levels. We available anti-inflammatory and lipid-lowering effect of simvastatin treatment and compared with controls sample, with objective of describe a profile of patients simvastatin users and non-users. Our results demonstrated that 43.1% of the patients with high risk patients achieved the goals in LDL-C using simvastatin 20 mg/d. There was no difference between us-CRP means levels between simvastatin and control samples. Regarding the control sample, 21.6% of the patients with low cardiovascular risk had us-CRP > 3 mg/l, while only 9.9% of the patients treated with simvastatin made part of this sub-group. We found a great gap between the goals recommended and the achievements in clinical practice. Although the primary goal for the simvastatin treatment is LDL-C, the addition of us-CRP dosage in routinely use would be very important. Moreover, more studies may provide clarification on risks and the statin response in patients with high us-CRP, their individual characteristics and our procedure towards them.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 - Doença aterosclerótica

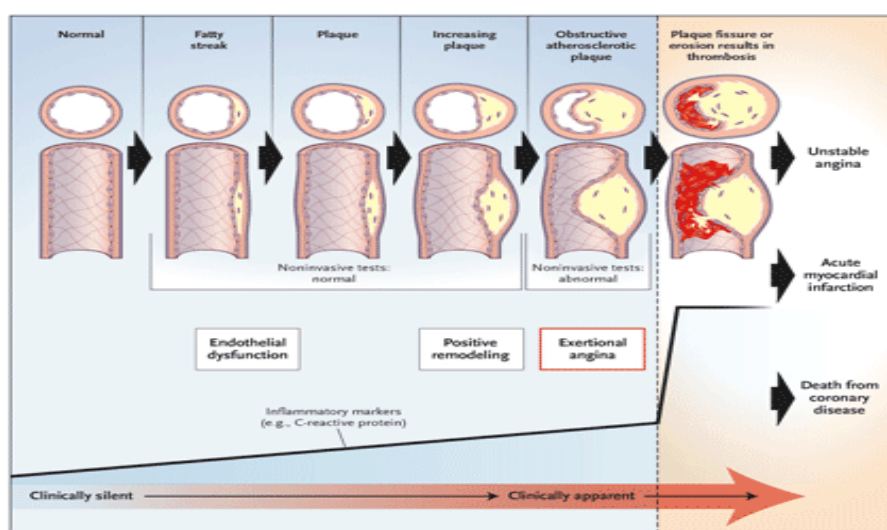
#### 1.1.1 - Epidemiologia e fisiopatologia

Doença cardíaca coronariana ocasionada pela aterosclerose é a principal causa de morte em países industrializados. Segundo a Organização Mundial de Saúde (1999), no início do século XX, a doença cardiovascular foi responsável por menos de 10% das mortes em todo mundo e, ao final deste século, respondia por 50% destas em países desenvolvidos e 25% nos países em desenvolvimento. Dados dos Estados Unidos da América indicam que 50% das mortes ocorrem por DCC e 20% por doença cérebro-vascular (USUF et al, 2001 e III NCEP-NIH, 2002). Por toda a Europa, a DCC permanece sendo a principal causa de óbitos em homens com mais de 45 anos e em mulheres acima dos 65 anos (EUROASPIRE II, 2001). Na América Latina, incluindo o Brasil, as doenças circulatórias respondem por um terço de todas as mortes. Dados do Ministério da Saúde do Brasil (2000) apontam que, em 1998, 32,43% dos óbitos se deram por doenças cardiovasculares (MANSUR et al, 2001).

Os eventos de DCC são as manifestações clínicas da aterosclerose, uma condição caracterizada pelo estreitamento das artérias coronárias, devido ao desenvolvimento de ateromas (espessamento de tecido da camada subintima). A lesão mais precoce detectada no processo de aterosclerose é a "camada gordurosa", que consiste de macrófagos carregados de

lipídeos que migraram da circulação para a camada subendotelial da íntima. A camada gordurosa evolui para uma placa fibrosa, que consiste de células musculares lisas da camada íntima cercadas por tecidos conjuntivos e lipídeos. No decorrer do tempo, a placa aterosclerótica pode aumentar lentamente de tamanho, progredindo para uma grave estenose ou mesmo para uma oclusão arterial total (Figura 1). Enquanto algumas placas são estáveis, aquelas que são ricas em lipídeos e células inflamatórias apresentam um risco de fissura espontânea e de ruptura. Quando a placa se rompe, ocorre a trombose sobrejacente. O trombo formado pode embolizar e ocluir rapidamente a luz arterial, precipitando a doença coronariana aguda (ROSS,1999).

Figura 1: Evolução da placa aterosclerótica da estria gordurosa ao rompimento da placa .



Ref: Abrams in NEJM 2005, 352(24): 2524

Atualmente, considera-se a lesão aterosclerótica como um espessamento assimétrico da camada íntima das artérias composta de elementos celulares, tecido conjuntivo, debris e lipídeos. Porém, estudos laboratoriais indicam que a aterosclerose, além de ser

ocasionada pela deposição de lipídeos na parede arterial, também é caracterizada por um processo inflamatório de baixo grau. A infiltração e retenção de LDL-C na camada íntima inicia uma resposta inflamatória. A modificação do LDL por oxidação ou glicação leva a liberação de fosfolipídeos que ativam células endoteliais preferencialmente em regiões de estresse hemodinâmico. A hipercolesterolemia, também, ocasiona a liberação de moléculas de adesão, ocasionando a adesão de monócitos e linfócitos nestes sítios. Após esta adesão, citocinas desencadeiam a migração destas ao espaço subendotelial, onde ocorre maior ativação do processo inflamatório e fagocitose dos lipídeos (células espumosas) (SKJALEN et al, 2002). A inflamação está presente em todas as fases do processo aterosclerótico desde o início da lesão (com o recrutamento dos leucócitos mononucleares e linfócitos T), seu desenvolvimento (com liberação de citocinas que transmigram células inflamatórias ao espaço subendotelial e contribuem para a diferenciação de macrófagos em monócitos com receptores para lipoproteínas modificadas), até o seu rompimento levando as complicações trombóticas da aterosclerose (através da quebra da estrutura de colágeno que estabiliza a placa ocasionada pelo interferon-gama e por metaloproteinases ) (ROSS, 1999 HANSON, 2005).

### 1.1.2 - Fatores e marcadores de risco

Os fatores de riscos 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*. Entre os não modificáveis se encontram a idade e a herança genética, identificados clinicamente pela história familiar de DCC precoce (III JOINT TASK FORCE, 2003).

O tabagismo é o fator de risco modificável mais importante. O fumo acelera o desenvolvimento da placa aterosclerótica, aumenta a oxidação do LDL-C, reduz os níveis de HDL-C, aumenta os marcadores de inflamação como: Proteína C Reativa ultra-sensível (PCR-us), moléculas de adesão intercelular (ICAM), fibrinogênio e possui efeitos adversos sobre a hemostasia e agregação plaquetária. (THOEY et al,1997; HOWARD et al, 1999)

Pressão arterial elevada está correlacionada com o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, estudos como o HOPE (THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION, 2000) confirmaram os benefícios do tratamento da hipertensão arterial na redução dos riscos e da mortalidade por doença cardiovascular (VI REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION,EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE-NIH, 2003). Entre os motivos associados com elevação da pressão arterial e aterosclerose estão a lesão mecânica do endotélio em áreas susceptíveis (bifurcações), disfunção endotelial e a conseqüente ativação do processo inflamatório, acelerando a aterosclerose (DAI, 2004).

O estudo Framingham aponta, ainda, o *diabetes mellitus*, a diminuição dos níveis de HDL-C e aumento dos níveis de LDL-C como fatores de risco para doença cardiovascular. Estudos epidemiológicos como o 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) e o UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demonstraram os benefícios do tratamento da dislipidemia e do *diabetes mellitus* na redução da incidência de doenças cardiovasculares ocasionadas pela aterosclerose(SCANDINAVIAN SIMVASTATIM SURVIVAL STUDY GROUP,1994 e ADLER et al, 2000). Estudos em animais e humanos mostram que a hipercolesterolemia causa ativação do endotélio em médias e grandes artérias.

No controle da hipercolesterolemia, o objetivo de tratamento hipolipemiante

depende do risco do paciente para a ocorrência de um evento cardiovascular agudo. Quanto maior o risco, menor valor de LDL-C deverá ser alcançado com o tratamento, segundo as diretrizes do III NCEP. O risco de evento cardíaco é calculado de acordo com o *score* de Framingham utilizando como critérios a idade, sexo, HDL-C, LDL-C, tabagismo, hipertensão e presença de *diabetes mellitus* ou alguma doença cardiovascular estabelecida (anexo 1). As recomendações do III NCEP estão resumidas na tabela 1. Pacientes que apresentem menos de 10% de risco de evento coronariano agudo em 10 anos são considerados de baixo risco; quando o risco está entre 10% e 20% os pacientes são de risco intermediário e quando o risco de desenvolvimento de evento coronariano está acima de 20% ou o paciente já possui doença cardiovascular estabelecida, este é considerado de alto risco(III NCEP-NIH,2002).

**Tabela 1.** Metas lipídicas propostas para a prevenção de doença aterosclerótica no III NCEP.

	<i>Risco</i> <i>Baixo</i>	<i>Risco</i> <i>médio</i>	<i>Risco</i> <i>alto</i>	<i>Risco</i> <i>Muito alto</i>
LDL-C (mg/dL)	< 160*	< 130	< 100	< 70** ou < 100**
HDL-C (mg/dL)	> 40	> 40	> 40	> 40
TG (mg/dL)	< 150	< 150	< 150	< 150

Fonte: III NCEP,2002

\* valor tolerado (recomenda-se LDL-C <130mg/dL no grupo de baixo risco de acordo com as III Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose

\*\* valor opcional baseado na atualização do ATP III

#### 1.1.2.1 - Marcadores inflamatórios

Apesar da importância dos fatores de risco descritos anteriormente, 15-20% dos indivíduos que já tiveram um evento agudo cardiovascular não apresentavam nenhum dos



fatores de risco clássicos e 40-45 % dos indivíduos apresentavam apenas um fator de risco cardiovascular (KHOT, KHOT,BAZZER,2003). Deste modo, buscaram-se outros marcadores ou fatores que possam melhor identificar o paciente de risco para desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Profissionais da saúde têm investigado marcadores do processo inflamatório que possam servir como preditores do risco de doença aterosclerótica e cardiovascular. Entre estes marcadores, destacou-se a Proteína C-Reativa ultra-sensível (PCR-us) que através de estudos prospectivos demonstrou ser um fator de risco independente para infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em pessoas aparentemente saudáveis (RIDKER et al 2002). A PCR é um marcador de resposta inflamatória não específica produzida, principalmente, pelos hepatócitos. A proteína C-reativa pode ser produzida em resposta à infecção, trauma, neoplasia maligna, doença reumatológica ou por aterosclerose. Na aterosclerose, a produção de interferon- $\gamma$  e fator de necrose tumoral- $\beta$  pelos linfócitos T amplificam o processo inflamatório levando os macrófagos, células endoteliais e células do músculo liso a produzir fator de necrose tumoral- $\alpha$ , que junto com interferon- $\gamma$  e interleucina-1 estimulam a produção de interleucina-6. A interleucina-6 é a principal estimulante hepática da produção de PCR. Além de ser um marcador, a PCR também possui um papel na patogênese, já que estudos demonstram que a PCR ao degradar a LDL oxidada, ativa cascata do complemento na placa aterosclerótica, causando uma maior inflamação (RIDKER, 2003 e PEPYS e HIRSCHFIELD, 2003 e KOENIG, 2005 ).

Enquanto a média dos valores de PCR-us é 0,8 mg/l entre doadores saudáveis, valores podem aumentar rapidamente após estímulo inflamatório. Um adulto saudável com PCR no tercil superior(>2,4 mg/L) apresenta uma razão de risco de 2,0 de um evento coronariano agudo em comparação com aqueles que apresentam PCR no tercil inferior(<1,0

mg/L) (DANESH ET AL,2000). Em presença de processo coronariano agudo ou em pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular, os valores de PCR costumam estar elevados. Com base em grandes estudos de coorte, o CDC/AHA (Centers for Disease Control e Prevention and the American Heart Association) propôs uma conduta clínica que separasse os pacientes em seu risco cardiovascular em baixo, médio ou alto se a PCR-us estivesse menor que 1, entre 1 e 3 ou maior que 3 mg/L, respectivamente (PEARSON et al, 2003 E MYERS, RIFAI E RUSSEL,2004).

Outros marcadores inflamatórios, embora menos estudados, também estão envolvidos no processo aterosclerótico. 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 tem sido considerado um indicativo de risco cardiovascular aumentado. Pacientes com IL-6 elevados têm um risco relativo de 2,3 vezes maior de um evento coronariano agudo em comparação com pacientes com os valores mais baixos (RIDKER, RIFAI, STAMPFER, 2000; PRADHAN et al, 2002). O fator de necrose tumoral- $\alpha$  é uma citocina inflamatória, que na aterosclerose, é derivada das células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos associados com a placa de ateroma. Sua elevação está associada com rompimento de placas de ateroma e prognóstico adverso após eventos coronarianos agudos. As moléculas de adesão solúveis no plasma (que refletem o estado de inflamação e ativação endotelial) e a redução da produção de óxido nítrico derivado do endotélio (que sinaliza a disfunção endotelial ocasionada pela aterosclerose), também apresentam-se elevados em pacientes com DCC e estão sendo estudados como marcadores de aterosclerose (BLAKE, RIDKER, 2002).

## 1.2 - Os inibidores da HMG CoA Redutase

Os inibidores da HMG CoA Redutase (também chamados estatinas ou vastatinas) constituem uma notável classe de medicamentos redutores de colesterol e têm sido associados com redução de morbidade e mortalidade cardiovascular. As principais estatinas utilizadas são: simvastatina, atorvastatina, lovastatina e rosuvastatina. Existem várias diferenças entre elas em sua potência redutora de colesterol, meia vida plasmática, interação com outros fármacos, ocorrência de efeitos colaterais e na capacidade de redução de eventos cardiovasculares (FONSECA, 2005).

### 1.2.1 - Mecanismos de ação

Sua ação é proveniente da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, etapa limitante na biossíntese do colesterol. Esta inibição reduz a secreção de lipoproteínas contendo apo lipoproteína B (apoB) e aumenta a atividade do receptor de LDL diminuindo os seus níveis plasmáticos (ENDO,1992).

Além dos efeitos na redução do colesterol, as estatinas possuem os chamados efeitos pleiotrópicos. Estes efeitos 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, efeitos antiinflamatórios (demonstrados pela redução da PCR e moléculas de adesão e pela inibição da proliferação de células do músculo liso na placa aterosclerótica) e ação imunomodulatória (DAVIGNON,2004; YILMAZ et al,2004 e LIAO,2005). Como inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, as estatinas causam a diminuição do mevalonato (metabólito da síntese do colesterol) e, conseqüentemente, de

outros compostos isoprenóides como o farnesilpirofosfato (FPP) e geranylgeranylpirofosfato (GGPP). Estas proteínas atuam na isoprenilação pós-traducional de proteínas, como os membros da família da GTPase, Ras, RhoA e Rac. Esta isoprenilação é um passo fundamental para a atividade biológica dessas proteínas. A inibição de Rho pelas estatinas, por exemplo, aumenta a expressão da síntese do óxido nítrico, enquanto a inibição do Rac-1 intermedia a atividade NADPH oxidase e atenua a produção de espécies reativas do oxigênio. Outras atividades antiinflamatórias incluem a diminuição das moléculas de adesão e da proteína C reativa. Sugere-se que a inibição das proteínas isopreniladas seja responsável por parte do efeito antiinflamatório das estatinas. Entretanto, as estatinas podem bloquear as  $\beta$ -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. Outros efeitos antiinflamatórios são a diminuição da resposta imune Th1 e aumento da resposta Th2 e a menor expressão de CD 40 em células vasculares (LIAO, 2002; ARNAUD, BRAUNERSREUTER, MARCH, 2005; BARBARA et al, 2005; ELROD, LEFER, 2005; CORDLE et al, 2005).

### 1.2.2 – Estudos sobre eficácia

O tratamento da dislipidemia é fundamental no manejo do paciente de risco para doença cardiovascular. As estatinas são os principais fármacos utilizados para este fim. No manejo do paciente com aterosclerose, as estatinas suplantaram todos os outros fármacos em reduzir a incidência de morte, IAM (infarto agudo do miocárdio) e AVC (acidente vascular cerebral) (TOPOL, 2004). Os principais estudos sobre a eficácia dos inibidores da HMG Co-A redutase podem ser visualizados na tabela 2.

**Tabela 2.** Principais estudos com Inibidores da HMG CoA redutase

<i>estudo</i>	<i>Conclusões</i>	<i>Referência</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study). Fármaco: pravastatina</li> </ul>	Incluiu pacientes de alto risco, inclusive com níveis elevados de colesterol. Depois de quase 5 anos de acompanhamento, o estudo mostrou uma redução de 26% do LDL-C e de 31% do desfecho primário combinado de infarto do miocárdio não fatal (IM) e DAC fatal.	SHEPHERD et al ,1995
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AFCAPS/TexCAPS (Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). Fármaco: lovastatina</li> </ul>	Incluiu pacientes com níveis médios de colesterol e risco baixo a moderado de DAC. Após 5 anos de tratamento, o estudo mostrou uma redução de 37% no risco de um primeiro evento coronariano agudo relevante. Também demonstrou redução desses eventos em pacientes com HDL-C baixo num contexto de prevenção primária.	DOWNS et al 1998
ESTUDOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Fármaco: sinvastatina</li> </ul>	Incluiu pacientes com DAC e níveis elevados de colesterol. Foi o primeiro estudo a demonstrar uma redução substancial do risco com a sinvastatina: redução de 30% no risco de morte por todas as causas.	PERDERSEN et al 1998
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo CARE (Cholesterol and Recurrent Events). Fármaco: pravastatina</li> </ul>	Foi desenhado para avaliar o efeito de 40 mg de pravastatina no desfecho primário composto de morte por DAC e IM não fatal em pacientes pós-infartados com níveis médios de colesterol. Constatou-se uma redução de risco de 24%	SACKS et al 1996
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo LIPID (Longterm Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease). Fármaco: pravastatina</li> </ul>	Incluiu pacientes com doença coronariana documentada e uma ampla faixa de níveis iniciais de colesterol (155-271 mg/dl). O estudo mostrou uma redução de 24% no risco do desfecho primário composto de IM não fatal e DAC fatal	SIMES et al 2002

Vários estudos têm demonstrado que as estatinas podem reduzir o risco de evento cardiovascular por mecanismos diferentes, além de seu efeito na redução dos níveis de LDL-

C. Observa-se redução na incidência de eventos cardíacos já em 2-4 semanas de tratamento, mesmo antes de haver a redução dos valores de lipídios. Parte do benefício do tratamento com inibidores da HMG CoA redutase seria, então, atribuído aos efeitos pleiotrópicos, como o antiinflamatório, que pode ser observado clinicamente pela diminuição dos marcadores de atividade inflamatória (NISSEN,2005). O tratamento com estatinas causa uma redução dos valores de PCR-us (de 30% à 89%), correlacionada com uma menor taxa de eventos cardiovasculares. Esta redução nos valores de PCR-us foi observada independente da idade, sexo, perfil lipídico e terapia de reposição hormonal feminina. Indivíduos com índice de massa corpórea  $>29 \text{ Kg/m}^2$  obtiveram uma maior redução dos valores de PCR, enquanto os tabagistas obtiveram este efeito atenuado. A diminuição dos valores de PCR foi observada já em duas semanas após o tratamento (BONNIE,RADER, 2005)

No entanto, a ação antiinflamatória das estatinas (observada pela redução dos valores de PCR-us) é bastante variável entre os pacientes e entre os tipos de estatinas utilizadas. Na prática clínica, boa parte dos pacientes não atinge os valores adequados de LDL-C e PCR-us com o tratamento com estatinas.

### 1.2.3 Farmacogenética dos inibidores da HMG-CoA redutase

A farmacogenética envolve a procura de polimorfismos genéticos encontrados na população que podem influenciar a resposta ao tratamento medicamentoso. O conceito de farmacogenética está baseado em estimativas que os fatores genéticos são responsáveis por 20-95% da variabilidade do efeito do medicamento. No caso das estatinas, é bem conhecida a grande variabilidade interindividual na resposta ao tratamento. Genes candidatos para estudos farmacogenéticos podem ser genes que codificam para as enzimas de biotransformação de fármacos (por exemplo: enzimas da família citocromo P450 – CYP450); genes que codificam

proteínas transportadores dos fármacos, receptores ou alvos dos fármacos ou genes que influenciam o surgimento de efeitos adversos ou a suscetibilidade ao desenvolvimento da doença (CHASMAN,2004).

Em relação à eficácia hipolipemiante, mais de 16 genes envolvidos no metabolismo do colesterol já foram estudados. O APOE é o mais extensivamente pesquisado, levando a uma diferença entre o vários genótipos em valores de LDL-C séricos de 3-6%. Nenhuma das associações entre genótipos e valores de LDL-C foram suficientemente fortes para justificar análise genética na prática clínica (KAJINAMI et al ,2004). Uma outra linha de estudo se concentra nos polimorfismos relacionados às proteínas que interferem na farmacocinética ou farmacodinâmica das estatinas. Entre estes, polimorfismos de enzimas biotransformadoras das estatinas como as enzimas da família CYP450 (THOMSON et al ,2005).

Tendo em vista a importância crescente do processo inflamatório na patogênese da aterosclerose e a descoberta dos efeitos antiinflamatórios das estatinas que são independentes da redução do colesterol, surge a necessidade de estudos que avaliem a prevalência de indivíduos que apresentem boa resposta ao tratamento com relação ao efeito antiinflamatório e o quanto a variabilidade interindivíduos da resposta antiinflamatória é importante na prática clínica (NISSEN, 2005). Algumas características já têm sido demonstradas, como a interferência do tabagismo, porém, pouco se sabe sobre a influência de outras variantes, entre estas, as genéticas . Com estes estudos, poder-se-á identificar grupos de pacientes, os quais, as estatinas são efetivos antiinflamatórios e que resultados devemos esperar para cada grupo.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1 - Objetivo geral**

Investigar o efeito antiinflamatório e hipolipemiante do tratamento com inibidores da HMG CoA redutase em pacientes hipercolesterolêmicos.

### **2.2 - Objetivos específicos**

2.2.1 - Verificar as características demográficas e a prevalência de fatores de risco cardiovascular em pacientes usuários de sinvastatina 20 mg/dia no município de Tubarão/SC.

2.2.2 - Verificar os valores de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, e triglicerídeos nos pacientes em uso de sinvastatina 20 mg e classificá-los de acordo com seu risco cardiovascular.

2.2.3 - Comparar os níveis lipídicos entre usuários de sinvastatina 20mg diários e os controles que não utilizam tratamento com medicação hipolipemiante.

2.2.4 - Comparar os níveis de proteína C reativa ultra-sensível (marcador inflamatório) em pacientes usuários de sinvastatina e no grupo controle.



2.2.5 - Correlacionar os valores de marcadores inflamatórios encontrados com a presença de fatores de risco cardiovascular, eventos cardíacos e distribuição demográfica.

2.2.6 - Correlacionar os valores de marcadores inflamatórios encontrados com os valores de lipídios séricos

### **3. ARTIGO 1**

#### **Farmacogenética e Efeito Antiinflamatório dos Inibidores da HMG-CoA redutase**

Artigo submetido aos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia em  
julho de 2006.

## 3.1 Carta de submissão a revista

Porto Alegre, 26 de julho de 2006

Prezado Dr. Claudio E. Kater,

Venho, por meio desta, submeter à apreciação de Vossa Senhoria para publicação na Revista “Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia” o artigo de revisão intitulado “Farmacogenética e Efeito Antiinflamatório dos Inibidores da HMG-CoA redutase” de autoria de Alexandre B. Rosendo, Felipe Dal-Pizzol, Marilu Fiegenbaum e Silvana de Almeida.

Endereço para correspondência:

Profa. Silvana de Almeida  
Rua: Sarmiento Leite, 245 – Sala 309  
CEP 90050-170 Porto Alegre, RS, Brasil  
Fax: 51 3303-8718  
Fone: 51 3303-8763  
e-mail: salmeida@fffcmpa.edu.br

---

Alexandre B. Rosendo

---

Dr. Felipe Dal Pizzol

---

Dra. Marilu Fiegenbaum

---

Dra. Silvana de Almeida

Farmacogenética e Efeito Antiinflamatório dos Inibidores da HMG-CoA redutase

*Pharmacogenetics and anti-inflammatory effect of HMG-CoA reductase inhibitors*

Alexandre B. Rosendo<sup>1</sup>, Felipe Dal-Pizzol<sup>1</sup>, Marilu Fiegenbaum<sup>2</sup> e Silvana de Almeida<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, Brasil.

<sup>2</sup>Centro Universitário Metodista IPA, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Biologia Molecular, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Endereço para correspondência:

Profa. Silvana de Almeida

Rua: Sarmiento Leite, 245 – Sala 309

90050-170 Porto Alegre, RS, Brasil

Fax: 51 3303-8718

Fone: 51 3303-8763

e-mail: salmeida@ffccmpa.edu.br

Título abreviado: Farmacogenética e Estatinas

Abbreviated title: Pharmacogenetics and Statins

## RESUMO

A aterosclerose é resultado da associação de uma deposição de lipídios na parede arterial e um processo inflamatório de baixo grau. Esta 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 deste 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 destes 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.

Palavras-chave: aterosclerose, inflamação, proteína C reativa, farmacogenética.

**ABSTRACT**

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 potential responsible for lipid and anti-inflammatory effects.

Key-words: atherosclerosis, inflammation, C-reactive protein, pharmacogenetics

## 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 subendotelial 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- $\gamma$  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 deste 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 à infecção, trauma, neoplasia maligna, doença reumatológica ou pela aterosclerose (10,11). Na aterosclerose, a produção de interferon- $\gamma$  e fator de necrose tumoral- $\beta$  pelos linfócitos T amplificam o processo inflamatório, induzindo macrófagos, células endoteliais e células do músculo liso na produção de fator de necrose tumoral- $\alpha$ , que junto com interferon- $\gamma$  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 estes 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) a capacidade de degradar a LDL oxidada, ativando cascata do complemento e conseqüentemente causando maior inflamação da placa; (ii) indução da expressão de moléculas de adesão; (iii) aumento da capacidade de captação da LDL-C pelos macrófagos e (iv) redução da expressão da do 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 tem 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- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 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- $\alpha$  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- $\gamma$  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. Esta 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 estes 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 antiinflamatória (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 antiinflamatório, 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 conseqüentemente de outros compostos isoprenóides como o farnesilpirofosfato e geranylgeranylpirofosfato. Estas 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 destas 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 antiinflamatório destes fármacos (29,31,32). Entretanto os inibidores da HMG-CoA redutase podem bloquear as  $\beta$ -2 integrinas e o antígeno de função leucocitária-1(LFA-1) (que são sinais co-estimuladores para ativação das células T) por ligação à um sítio alostérico dentro do LFA-1, independente do efeito na HMG-CoA redutase e, conseqüentemente, das proteínas isopreniladas. Outros efeitos antiinflamatórios 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 à 89%), correlacionada com uma menor taxa de eventos cardiovasculares. Esta redução nos valores de PCR foi observada independente da idade, sexo, perfil lipídico e terapia de reposição hormonal feminina. Indivíduos com índice de massa corporal maior que  $29 \text{ Kg/m}^2$  obtiveram uma maior redução dos valores de PCR, enquanto os tabagistas obtiveram este 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- $\alpha$  séricos, 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 à 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, biotransformação 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- $\alpha$*  (PPARA) e receptor retinóide X alfa (RXRA), pois estão envolvidos com o mecanismo de ação desta classe de medicamentos. Além destes, os genes envolvidos na condição da doença subjacente podem determinar uma suscetibilidade maior ou menor para a resposta a 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, esqualeno sintase, 7 $\alpha$ -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, *peroxissome proliferator-activated receptor*  $\delta/\gamma$ , lipoproteína lipase, proteína transferidora de triglicérides 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  $1\beta$ , 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 et al. (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 este 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 destes 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 a 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 variantes, entre estas, as genéticas acima citadas na resposta antiinflamatória destes fármacos. Atualmente, as estatinas estão alcançando 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-analises. **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 an Prevention and the American Heart Association. **Circulation** **2003**; 107:499-511
15. Paseri 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. Ridkler PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentrations of IL-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy man. **Circulation** **2000**; 101: 1767-72.
18. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction. **J Inter Med** **2002**; 252:283-94.

19. Ridkler PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  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 Co A 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 M I, 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. Isoprenoides as mediators of the biological effects of statins. **J Clin Invest** 2002; 110:285-288.
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. **Trens Cardiovasc Med** 2005; 15:202-6.

32. Barbara E.R, 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
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, Ismail 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-hydroxy-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. Mwinyi J, Johne A, Bauer S, Roots I, Gerloff T. Evidence for inverse effects of OATP-C (*SLC21A6*) \*5 and \*1b haplotypes on pravastatin 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, Schaeferb 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.

## **4. ARTIGO 2**

### **Anti-inflammatory and lipid-lowering effect of simvastatin treatment in Brazilian hypercholesterolemic patients**

Artigo a ser submetido à Clinical Endocrinology



**Anti-inflammatory and lipid-lowering effects of simvastatin treatment in Brazilian hypercholesterolemic patients**

Alexandre B. Rosendo<sup>1</sup>, Felipe Dal-Pizzol<sup>1</sup> and Silvana de Almeida<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, Brazil.

<sup>2</sup>Departamento de Ciências Fisiológicas, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Address to which proofs should be sent

Profa. Silvana de Almeida

Rua: Sarmento Leite, 245 – sala 309

90050-170 Porto Alegre, RS, Brasil

Fax: +55 51 3303-8718

Fone: +55 51 3303-8763

e-mail: silvana.almeida@pesquisador.cnpq.br

Abbreviated title: Anti-inflammatory and lipid-lowering effects of simvastatin treatment

## **Abstract**

Objective: To evaluate patients treated with simvastatin and controls aiming at describing and comparing the profile of patients users and non-users of in relation to cardiovascular risk factors, lipids and us-CRP levels. Design and patients: Cross-sectional study; the subjects were divided into two groups according to their use of simvastatin, 203 patients using simvastatin 20 mg daily and 108 controls. Measurements: T-chol, HDL-C, TG, glucose and hs-CRP levels were determined by standard methods. Results: Only 64.2% of the patients with low cardiovascular risk and 47.2% of the patients with high cardiovascular risk patients achieved the goals in T-chol using simvastatin 20 mg/d. For LDL-C, 92.6% in low risk patients and 43.1% of high risk patients achieved the goals with the treatment. There was no difference of hs-CRP mean levels between simvastatin and control samples. Regarding the control sample, 21.6% of the patients with low cardiovascular risk had us-CRP > 3 mg/l, while only 9.9% of the patients treated with simvastatin made part of this sub-group. Conclusion: Achieving both goals (us-CRP and LDL-C levels) is very hard in clinical practice. We found a great gap between the goals recommended and the achievements in clinical practice. Although the primary goal for the simvastatin treatment is LDL-C, the addition of us-CRP dosage in routinely use would be very important. Moreover, more studies may provide clarification on risks and the statin response in patients with high us-CRP, their individual characteristics and our procedure towards them.

Key-words: simvastatin, clinical practice, anti-inflammatory effects, lipid-lowering effect, lipid levels, us-CRP, cardiovascular disease

## Introduction

Cardiovascular disease is the most common cause of deaths in developed countries (1). In Brazil, coronary artery disease accounts for 32.1% of all causes of death (2). The classical cardiovascular risk factors include hypertension, smoking, diabetes mellitus, age, family history and hyperlipidaemia (3). Investigation on the atherosclerosis mechanisms has determined that inflammation plays a central role in the development, progression, and outcomes of this prevalent disease (4). Patients with multiple risk factors or acute cardiovascular disease have highly increases the ultra sensible-C-Reactive Protein (us-CRP) levels (inflammatory marker) (5) and, in addition to this, hs-CRP is independent risk factors for heart attack and stroke in healthy people (6).

The HMG-CoA reductase inhibitors or statins are able to reduce clinical outcomes in both primary and secondary prevention of coronary artery disease (7-9). Statins are the main pharmacologic agents that improve the lipid profile of dyslipidemic patients, studies show that HMG-CoA reductase inhibitors lower LDL-C (10-55%), triglycerides (5-30%), and increase HDL-C (5-10%)(10). However, the cardioprotective statins effects are not fully attributable to their effects on lipid levels; recent observations show that statins have pleiotropic actions. Statins have especially acted on vascular inflammation inhibition, endothelial function, proliferation of vascular smooth muscle inhibition, platelet activation reduction and aggregation, and atherosclerotic plaque stability (11).

The pleiotropic effects of statins are observed on down-regulation of acute and chronic inflammatory processes in atherosclerosis. HMG-CoA reductase inhibitors have been shown to reduce many inflammatory markers of atherosclerosis, such C-reactive protein, serum

amyloid A and CD 40/CD40L, regardless of the cholesterol-lowering effects (12). The anti-inflammatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors observed through the reduction in us-CRP levels are influenced by several variables like category of statins and inter-individual differences. Studies show a reduction from 30 % to 89% on hs-CRP from baseline levels, and this effect was independent of age, sex, lipid profile and female hormonal reposition therapy (13).

The present study aims at following patients using simvastatin and controls, the objective is to describe a profile of simvastatin users and non-user patients in relation to cardiovascular risk factors, lipid and us-CRP levels.

## **Methods**

### **Study subjects**

The sample consisted of 311 individuals of European descent, who were selected at Santa Catarina Laboratory. In this cross-sectional study, the individuals making part of this study were divided into two sample groups according to their simvastatin use, that is, 203 patients using simvastatin 20 mg per day and 108 controls. The inclusion criteria for the sample group patients in simvastatin treatment were as follows: over 18 years old and simvastatin user for, at least, 2 months. The exclusion criteria were: the use of drugs or a disease known for affecting the lipid metabolism or the us-CRP levels, such as antioxidant supplements, liver or renal dysfunction, infection, cancer, immunotherapy, alcoholic addiction, female hormonal reposition therapy and a recent major surgery, illness or trauma. The exclusion criteria for the sample controls were: use of statins, others medications that affect lipid levels and/or with anti-inflammatory effects, for at least, 2 months. This protocol

was approved by the Ethics Committee of Extremo Sul Catarinense University, a written and signed consent was demanded of every subject included in the sample group.

#### Laboratorial analyses

Blood samples were collected from patients after 12 h fasting. T-chol, HDL-C, TG, and glucose levels were determined by standard methods using commercial kits. LDL-C was calculated according to the Friedewald formula (14), if plasma triglycerides were more than 400 mg/dl, LDL cholesterol was assessed by a direct method. Levels of CRP were measured by a highly sensitive nephelometric assay. This assay is recommended by the World Health Organization standards, and is sensitive in the range of 0.175 to 60 mg/l. Both inter-assay and intra-assay coefficients of variation were 5%.

#### Statistical Analyses

All statistical analyses were performed using the SPSS version 8.0 and Graph Pad InStat software version 2.04a (Graph Pad Software, San Diego, CA, USA). TG levels were log-transformed to remove skewness, the geometric means are shown in the results. Means of lipoprotein levels were compared between treatment and control samples by Student's t-test. us-CRP levels were compared among groups by non-parametric tests (Mann-Whitney and Kruskal Wallis). The frequencies of categorical variables were tested using the chi-square test.

All patients, simvastatin users, were divided into low, medium and high cardiovascular risk by the Framingham score (15) and were also separated according to the us-CRP levels in low, medium and high cardiovascular risk as recommend by the NCEP(<1, 1-3 and >3

mg/l)(16). One-way analyses of variance was used to compare lipoprotein means among groups formed by cardiovascular risk score when the analysis of variance provided significant results ( $p < 0.05$ ). Post-hoc Tukey was used for multiple comparison tests. Spearman correlations were used to assess associations between variables of interest. The level of significance was set at  $p < 0.05$  (2-sided).

## Results

Between February and August (2006), 203 patients using simvastatin 20 mg/day and 108 controls went to Santa Catarina Laboratory to collect blood samples for biochemical measures. Thirty four individuals who were taking medication with lipid-lowering and/or anti-inflammatory effects were excluded.

The characteristics of the participants in this study and the comparisons of categorical and continuous variables between simvastatin treatment and the control samples are shown in Tables 1 and 2. Unadjusted values are shown in Table 2. There were no significant differences among the analyses results even if we adjusted by age. We found more prevalence of major cardiovascular risk factors, such as the presence of previous cardiovascular disease ( $p < 0.001$ ), diabetes mellitus ( $p = 0.002$ ), and hypertension ( $p < 0.001$ ) in simvastatin treatment sample group than in controls (Table 1). The control sample group was younger ( $45.9 \pm 13.5$  years) than the simvastatin treatment group ( $60.1 \pm 10.5$  years;  $p < 0.001$ ); T-chol and LDL-C levels were lower in simvastatin treatment sampled subjects than in control ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

The NCEPP III recommends different objectives for dyslipidemia treatment according to the patient cardiovascular risk (15). In the present study, 56.9% of the patients with high

cardiovascular risk of the simvastatin treatment sample subjects did not achieve the expected results for LDL-C; 52.8% for T-chol; 37.5% for HDL-C and 76.5% for TG (Table 3).

No correlation was found among lipid levels, BMI, and age with hs-CRP values (data not shown). As for the patients using simvastatin the us-CRP mean level  $\pm$  standard deviation was  $2.40 \pm 2.36$  mg/l while in the control group it was  $2,56 \pm 2.39$  mg/l ( $p=0.535$ ); when the simvastatin users sample groups were divided in low, medium and high cardiovascular risk according to Framingham score, the us-CRP levels means  $\pm$  standard deviation were  $2.18 \pm 2.39$  mg/l,  $2.00 \pm 1.57$  mg/l and  $2.80 \pm 2.52$  mg/l ( $p=0.194$ ), respectively.

Us-CRP levels can be divided into low, medium and high cardiovascular risk ( $< 1$ ,  $1-3$  and  $>3$  mg/l, respectively) as recommended by the American Heart Association. Table 4 shows comparisons between the frequency of individuals in simvastatin and the control samples, according to their us-CRP levels risk. No differences were found among the frequency of individuals in low, medium and high risk of cardiovascular diseases in simvastatin and control samples when the sample was divided by us-CRP groups (Table 5). Although, no significant differences have been found, 21.6% of the individuals in the control sample who have high us-CRP levels belong to the low cardiovascular risk group, while only 9.9% of the simvastatin patients were in this sub-group.

## **Discussion**

Randomized controlled trials have shown that the use of statins after acute myocardial infarction is effective to reduce the incidence of both fatal and nonfatal cardiovascular events. However, despite the positive evidence for primary and secondary prevention provided by the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS2) (17), the

West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS3) (7), Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group (8) and Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study (18) among others, the clinical use of statins for the prevention of cardiovascular disease has not been widely adopted in a cost-effective manner. Despite these evidences, there is a long distance between setting goals effectively achieved in clinical practice(19).

In the present study, 64.2% of the patients with low cardiovascular risk and 47.2 % with high cardiovascular risk, achieved the goals for total cholesterol. Regarding LDL-C, 92.6% in low risk patients and 43.1% of the high risk patients achieved the goals with simvastatin treatment. Similar results found detected by other literatures using several different statins. European studies have shown that only 43% of the patients leaving the hospital after myocardial infarction received statins(20). Nevertheless, only 50.6% of the patients achieved the goals for total cholesterol lower than 193 mg/dl. North-American studies showed the same, L-TAP study has shown that only 68% of the low risk patients, 37% of the high risk patients and 18% of patients with coronary cardiac disease documented who received statins for lower cholesterol achieved the goals for LDL-C (21). Failure to achieve a treatment goal may be caused by inappropriate lipid medication use, low initial dosage, low-potency lipid medication use, patient noncompliance or inadequate dose titration. Because of these pitfalls, many cardiovascular events have not been prevented. To improve this situation, the clinical doctors must recognize the high risk patients and treat them aggressively (22-24). Several clinical trials have documented the efficacy of simvastatin to improve in the lipid profile using forced-dose titration (this occurs when a patient is initiated on an first dose of medicine and subsequently receives increasing doses of the medication per study protocol),



but studies of treatment with simvastatin in usual care settings are needed to guide selection of an appropriate starting dose and subsequent titration. A higher starting dose may be helpful for patients who require large decrease to LDL-C (25-29).

The prevalence of classic cardiovascular risk factors in the simvastatin treatment sample group, such as hypertension and diabetes mellitus observed in this study (Table 1) was similar to that described by other researches. However, the prevalence of CVD in the present work was only 23%, this represents a lower incidence of CVD in this population when compared to others studies (30,31), or these patients may have sub clinical cardiovascular disease and were not diagnosed. The Canadian Lipid Study Observational (CALIPSO), involving patients in statins treatment, 46.4% of the patients had established cardiovascular disease, 33.9% had diabetes and 59.5% had hypertension. Others studies have shown an average report of diabetes mellitus prevalence in 30% and 47% for CVD (30,31).

No significant statistical difference was found in us-CRP levels between simvastatin and control samples (Table 2). It is possible that simvastatin sample increase the levels of us-CRP before the simvastatin treatment, because these samples have shown more cardiovascular risk factors and Ridker (32) related association among the number of cardiovascular risk factors with high levels of us-CRP. Koh (33) has shown that simvastatin had weak anti-inflammatory effect when used alone, the mean reduction was from 1.1 mg/l to 0.85mg/l, but when simvastatin was associated with ramipril, there was an important reduction on us-CRP, from 1.6mg/l to 0.75mg/l. The research results shows that the anti-inflammatory effect of statins may vary among different statin types (34). Regarding the A to Z trial (simvastatin treatment) us-CRP levels had reduced of 16%, MIRACL (atorvastatin treatment) us-CRP reduced 34%, and PROVE IT study (pravastatin treatment) us-CRP reduced 38%.

Additionally, the A to Z trial (simvastatin treatment) showed a fewer reduction on cardiovascular events than the MIRACL (atorvastatin treatment), though the same level of LDL-cholesterol has been achieved(34). To achieve both goals (us-CRP and LDL-C) is very hard in clinical practice. When we compare atorvastatin 80mg/d and pravastatin 40mg/d in MIA secondary prevention, searching LDL-C < 70 mg/dl and hs-CRP <1 mg/l, only 26.1 % in atorvastatin group and 5.8 % in pravastatin achieved both goals (35). How should we treat patients who achieved the goal in LDL-C but who still remain with high levels of hs-CRP in statin therapy ? Should we must increase the dose of statin or change statins ? Are there individual characteristics in patients who prevent anti-inflammatory effects of statins ?

Ridker (5) suggests that the C-reactive protein, is a stronger predictor of future cardiovascular events than LDL-C. Increase of hs-CRP was associated with the increased risk of cardiovascular events at all levels according to the Framingham ten year risk score, even with LDL cholesterol levels below 130, 130 to 160, and above 160 mg/dl(5). In this study, 21.6% of the patients in the control sample with low cardiovascular risk by the Framingham score, which is based on classical cardiovascular risk factors, show us-CRP > 3 mg/l (Table 5). These data show that 21.6% of this population, though do not pose classical risk factors, may present high risk for the cardiovascular events, and based only on classical risk factors, remained untreated. Just like the statin therapy may have clinical value for primary prevention among patients with elevated C-reactive protein and low LDL-C levels, this suggests that continued reliance on LDL-C to predict the risk of cardiovascular events will not lead to optimal targeting of statin therapy for primary prevention (34,36).

In conclusion, there are long distances between the goals recommended and the achieved ones in clinical practice. Although, the first goal for simvastatin treatment is LDL-C,

the common inclusion of us-CRP dosage in routine practice may be very important. Moreover, more studies might elucidate the risks and the statin response in patients with high us-CRP, their individual characteristics and our procedure towards them.

## References

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. DATASUS Ministério da Saúde- SIM (Sistema de informações sobre mortalidade) disponível em: <[http://portalsaude.gov.br/portal/arquivos/pdf/mortalidade\\_2001](http://portalsaude.gov.br/portal/arquivos/pdf/mortalidade_2001)> acessado em 18/01/2007.
- 3 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; 24:1601–1610. 5
4. Ross R, Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115–126.
5. 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

- 6 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.
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301–1307.
8. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D et al. A Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial: To what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002; 105: 1162 – 1169
9. Topol EJ, Intensive statin therapy- A sea change in cardiovascular prevention, *N Engl J Med* 2004; 350:1562-63.
10. Schmitz G, Langmann T. Pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy. *Vascul Pharmacol.* 2006; 44(2):75-89.
11. Cordle A, Talboo JK, Wilkinson B et al. Mechanism of statin-mediated inhibition of Small G-protein function *Journal of Biological Chemistry* 2005;280 (40):34202-34209
12. Davignon J, Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins *Circulation* 2004; 109 (suppl III:III-39-43).

13. 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.
  
14. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
  
15. 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 *Circ* 2002; 106: 3143-3421.
  
16. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW 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
  
17. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
  
18. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin

on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711-8.

19. Mamdani MM, Tu JV. Did the major clinical trials of statins affect prescribing behaviour? *CMAJ* 2001;164 (12):1695-6.

20. Jackevicius CA, Anderson GM, Leiter L, Tu JV. Use of the statins in patients after acute myocardial infarction: does evidence change practice? *Arch Intern Med* 2001; 161(2):183-8.

21 Pearson TA, Laurora I, Chu H et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP); a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipidlowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459–467.

22. Pearson TA. The undertreatment of LDL-cholesterol: Addressing the challenge. *Int J Cardiol* 2000;74(suppl 1):S23–S28.

23. Isaacsohn J, Tobert JA, Johnson-Levonas AO et al. Addressing a treatment gap: Rationale for increasing the starting dose of simvastatin in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Invest* 2002;22 (5):291–301.

24. Stein EA. Managing dyslipidemia in the high-risk patient. *Am J Cardiol* 2002; 89:50C–57C.

25. Crouse JR, Frohlich J, Leiv O, Mercuri M, Tobert JA. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am J Cardiol.* 1999;83:1476-1477.

26 Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 1998;81:66B-69B.

27 Tikkanen MJ, Laakso M, Ilmonen M, et al. Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM: a multicenter comparison study. *Diabetes Care.* 1998;21:477-481.

28 Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1997;135:249-256.

29 Bruckert E, De Gennes JL, Malbecq W, Baigts F. Comparison of the efficacy of simvastatin and standard fibrate therapy in the treatment of primary hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Clin Cardiol.* 1995;18:621-629.

30. Bourgault C, Davignon J, Fodor G et al. Statin therapy in Canadian patients with hypercholesterolemia: the Canadian Lipid Study -- Observational (CALIPSO). *Can J Cardiol.* 2005 Nov;21(13):1187-93.



31. Vicari RM, Wan GJ, Aura AM et al Use of Simvastatin Treatment in Patients With Combined Hyperlipidemia in Clinical Practice, *Arch Fam Med* 2000; 9 (9): 898-905.

32. 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.

33. Koh KK, Quon MJ, Han SH et al. Vascular and Metabolic Effects of Combined Therapy With Ramipril and Simvastatin in Patients With Type 2 Diabetes *Hypertension*. 2005;45: 1088-1093.

34. Nissen SE High dose statins in acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292:1365-1367.

35. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, et al relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 and CRP <2 mg/l. *J Am Col Cardiol* 2005 vol 45 n 10 1644-8

36. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and Coronary artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:29-38.

Table 1. Comparisons of characteristics between the controls and simvastatin treatment samples.

<i>Characteristics</i>	<i>Simvastatin treatment</i>		<i>Controls</i>		<i>p</i> <sup>1</sup>
	n	%	n	%	
Women	127	71.8	61	61.0	0.081
<i>Diabetes mellitus</i>	46	26.0	10	10.0	0.002
Smokers and ex-smokers	11	6.2	13	13.0	0.074
Familiar history	51	28.8	20	20.0	0.117
Hypertension	126	71.2	38	38.0	<0.001
Cardiovascular disease <sup>2</sup>	42	23.7	2	2.0	<0.001
BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	46	26.0	32	32.0	0.330

<sup>1</sup>Fisher Exact Test, <sup>2</sup> Myocardium infarct attack, stroke or peripheral arterial disease

Table 2. Comparisons of continuous variables between the controls and simvastatin treatment samples.

<i>Characteristics</i>	<i>Simvastatin treatment</i>	<i>Controls</i>	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	p <sup>1</sup>
Age (years)	60.1 $\pm$ 10.5	45.9 $\pm$ 13.5	< 0.001 <sup>4</sup>
T-chol (mg/dl) <sup>2</sup>	204.9 $\pm$ 52.7	232.3 $\pm$ 50.5	< 0.001 <sup>4</sup>
HDL-C (mg/dl) <sup>2</sup>	47.4 $\pm$ 11.4	49.5 $\pm$ 10.9	0.127 <sup>4</sup>
LDL-C (mg/dl) <sup>2</sup>	114.0 $\pm$ 40.8	141.3 $\pm$ 39.9	< 0.001 <sup>4</sup>
TG (mg/dl) <sup>2,3</sup>	191.2 $\pm$ 1.7	188.7 $\pm$ 1.6	0.830 <sup>4</sup>
Hs-CRP (mg/l) <sup>2</sup>	2.40 $\pm$ 2.36	2.52 $\pm$ 2.39	0.535 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Student t test. <sup>2</sup> Unadjusted values. <sup>3</sup> Geometric means. <sup>4</sup> Test-t for independent samples. <sup>5</sup>

Non-parametric test, Mann-Whitney.

Table 3: Lipids levels according to cardiovascular risk according to Framingham score in simvastatin treatment sample.

<i>Cardiovascular risk</i>	<i>Low risk</i>	<i>Medium risk</i>	<i>High risk</i>	<i>p</i>
	<i>(n=81)</i>	<i>(n=24)</i>	<i>(n=72)</i>	
<b>Total cholesterol (mg/dl)</b>				
mean ± SD	191.7 ± 43.4 <sup>a</sup>	227.4 ± 54.4 <sup>b</sup>	212.2 ± 58.1 <sup>b</sup>	0.004
N in the target (%) <sup>1</sup>	52 (64.2)	7 (29.2)	34 (47.2)	0.005
<b>LDL-Cholesterol (mg/dl)</b>				
mean ± SD	106.1 ± 35.1 <sup>c</sup>	132.0 ± 46.3 <sup>d</sup>	116.9 ± 43.2 <sup>c,d</sup>	0.017
N in the target (%) <sup>1</sup>	75 (92.6)	13 (54.2)	31 (43.1)	<0.001
<b>HDL-Cholesterol (mg/dl)</b>				
mean ± SD	49.71 ± 10.0 <sup>e</sup>	45.9 ± 10.9 <sup>e,f</sup>	45.2 ± 12.6 <sup>f</sup>	0.039
N in the target (%) <sup>1</sup>	75 (92.6)	20 (83.3)	45 (62.5)	<0.001
<b>Triglycerides (mg/dl)</b>				
mean ± SD	174.2 ± 69.9 <sup>g</sup>	240.2 ± 149.2 <sup>h</sup>	258.3 ± 135.9 <sup>h</sup>	<0.001
N in the target (%) <sup>1</sup>	32 (39.3)	6 (25.6)	17 (23.5)	0.083

<sup>a-h</sup> Post hoc Tukey Test

<sup>1</sup> Target: TC<200 mg/dl, LDL-C:100, 130, 160 mg/dl for high, medium e low risk respectively, HDL-C>40mg/dl and TG<150mg/dl.

Table 4: Frequency of individuals in simvastatin and control sample according to hs-CRP levels groups.

	<i>Simvastatin treatment group</i>	<i>Controls</i>
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
<i>Low hs-CRP (&lt; 1mg/l)</i>	62 (38.5%)	31 (35.2%)
<i>Medium hs-CRP (1-3 mg/l)</i>	53 (32.9%)	30 (34.1%)
<i>High hs-CRP (&gt; 3 mg/l)</i>	46 (28%)	27 (30.7%)

Chi-square of Pearson, p=0.872.

Table 5. Frequency of individuals in simvastatin and control sample according to hs-CRP levels groups and cardiovascular risk score.

	<i>Low hs-CRP</i> <i>(&lt; 1mg/l)<sup>1</sup></i>	<i>Medium hs-CRP</i> <i>(1-3 mg/l)<sup>1</sup></i>	<i>High hs-CRP</i> <i>(&gt; 3 mg/l)<sup>1</sup></i>	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
<i>Low risk</i>				
Simvastatin	33 (20.5%)	26 (16.1%)	16 (9.9%)	0.350
Control	21 (23.9%)	16 (18.2%)	19 (21.6%)	
<i>Medium risk</i>				
Simvastatin	7 (4.3%)	9 (5.6%)	7 (4.3%)	0.448
Control	3 (3.4%)	10 (11.4%)	4 (4.5%)	
<i>High risk</i>				
Simvastatin	22 (13.7%)	18 (11.2%)	23 (14.3%)	0.838
Control	3 (3.4%)	4 (4.5%)	4 (4.5%)	

<sup>1</sup>American Heart Association recommendation

<sup>2</sup>Cardiovascular risk calculated by Framingham score

## 5. DISCUSSÃO

Neste capítulo serão abordados aspectos mais gerais do presente estudo, que podem ser aplicados aos resultados descritos nos capítulos anteriores. Algumas discussões específicas dos resultados obtidos no presente trabalho encontram-se nos capítulos 3 e 4 desta dissertação.

A prevalência de fatores de risco para eventos cardiovasculares, como *diabetes mellitus*, hipertensão e doença cardiovascular estabelecida, foi maior na amostra de usuários de sinvastatina do que na amostra controle (Tabela 1), estes resultados eram clinicamente esperados, pois a indicação da utilização da medicação hipolipemiante baseia-se na presença de fatores de risco clássicos. Adicionalmente, a média de idade entre a amostra controle e a amostra de usuários de sinvastatina foi estatisticamente diferente ( $p < 0.0001$ ), os controles foram em média mais jovens que os pacientes usuários de tratamento, o que pode ter influenciado na menor prevalência de fatores de risco na amostra controle.

As prevalências de hipertensão e *diabetes mellitus* encontradas na amostra tratamento foram semelhantes às prevalências encontrados no estudo CALIPSO, o qual envolveu mais de 3000 pacientes usuários de estatina (33,9% diabéticos e 59,5% com hipertensão arterial sistêmica) (BOURGAULT et al, 2005). No entanto, a prevalência de doença cardiovascular estabelecida foi mais baixa em nosso estudo (23% dos pacientes usuários de sinvastatina), enquanto BOUGAULT et al. (2005) descreveram uma prevalência de 47% de doença cardiovascular estabelecida entre os indivíduos que faziam tratamento hipolipemiante. Como a idade média dos pacientes nos dois estudos foi similar, é questionável se em nossa amostra

existe realmente uma menor prevalência de doença cardiovascular ou se os pacientes que compuseram nossa amostra foram sub-diagnosticados para a presença de DCV.

Outro dado interessante foi o discreto aumento da prevalência de fumantes na amostra controle quando comparados com a amostra de indivíduos em tratamento, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Este dado evidencia uma maior conscientização dos pacientes em tratamento hipolipemiante sobre os fatores de risco para a doença cardiovascular. Segundo VICARI et al. (2000), a aderência as medidas comportamentais e ao tratamento aumenta com o aumento risco cardíaco do paciente e a presença de doenças cardiovasculares estabelecidas.

As prevalências de hipertensão e tabagismo na amostra controle foram 38% e 13%, respectivamente, similares às prevalências encontradas na população brasileira por CONCEIÇÃO et al. (2006), que encontraram uma prevalência de 37-40% de hipertensos, e DUNCAN et al. (1993), que relataram 15-26% de tabagistas na população brasileira de mesma faixa etária e distribuição demográfica.

Apesar de vários ensaios clínicos, como Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS2), o West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS3), Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) e Study Group and Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study e outros terem demonstrado a eficácia das estatinas na redução de eventos cardíacos fatais e não fatais, muitas vezes, o uso destes fármacos para prevenção das doenças cardiovasculares não têm sido realizada de uma maneira eficiente. Na prática clínica, existe uma grande distância entre os objetivos recomendados nos ensaios clínicos e os objetivos alcançados (SHEPHERD et al,1995; DOWNS et al, 1998; SCHARTZ et al, 2001; MANDANI, TU, 2001; JACKEVICIUS, ANDERSON, LEITER, TU,2001; SIMES et al,



2002). Em nosso estudo, quando os pacientes usuários de sinvastatina (20 mg/dia) foram agrupados de acordo com risco de doença cardiovascular pelo *Framingham score* (III NCEP,NIH 2002), apenas 64,2% dos pacientes de baixo risco cardiovascular e 47,2% dos pacientes de alto risco alcançaram as metas de níveis de colesterol total preconizadas pelo NCEP III. Quanto ao primeiro objetivo do tratamento hipolipemiante, a redução de LDL-C, 92,6% dos pacientes de baixo risco e 43,1% dos pacientes de alto risco alcançaram as metas preconizadas. Estes resultados são semelhantes aos apresentados em outros estudos, mesmo com diferentes estatinas. Na Europa, apenas 50,6% dos pacientes de alto risco alcançaram as metas de colesterol total. Nos EUA, o estudo L-TAP demonstrou que apenas 68% dos pacientes de baixo risco e 37 % dos pacientes de alto risco alcançavam as metas de LDL-C no tratamento com estatinas. Entre as razões para tal ineficiência estão: escolha errada da medicação ou da dose inicial, falta de titulação da dose de acordo com a resposta do paciente, não aderência do paciente ao uso contínuo da medicação e variabilidade genética. A obtenção de melhores resultados talvez fosse possível, se na prática clínica o médico identificasse os pacientes de alto risco e os tratasse de modo diferenciado (PEARSON et al, 2000; PEARSON, 2000; ISAACSONH et al, 2002; STEIN, 2002). Pois, mesmo os pacientes de alto risco podem alcançar as metas preconizadas com diferentes estatinas ou doses; porém inúmeras vezes é preciso a titulação da dose ou adequação da dose inicial nestes paciente(RAAL et al,1997). A necessidade de adequação da dose é reforçada pelo estudo CALIPSO, no qual 67% dos pacientes que não tinham alcançado as metas de LDL-C não haviam realizado mudanças na dose ou no tipo de estatina utilizada desde o início do tratamento (TIKKANEN et al 1998; CROUSE et al,1999; BOURGAULT et al, 2005).

Além do controle da dislipidemia, as estatinas possuem efeito antiinflamatório, o qual é observado pela redução nos níveis séricos de PCR-us (proteína C-reativa ultra sensível). A sinvastatina é a estatina mais comumente prescrita em países em desenvolvimento e desenvolvidos, porém ainda existem poucos estudos sobre sua ação antiinflamatória (WALLEY et al, 2004; WEI et al, 2005). No presente trabalho, não foi detectada diferença estatisticamente significativa nos níveis de PCR-us entre a amostra de pacientes usuários de simvastatina e a amostra de controles, mesmo quando foi realizado ajuste dos níveis de PCR-us por idade. É possível que os pacientes usuários de simvastatina apresentassem em média níveis elevados de PCR-us antes do tratamento, pois RIDKER et al (2000) demonstraram que altos níveis de PCR-us estão correlacionados com maior número de fatores de risco cardiovasculares presentes.

De acordo com RIDKER et al (2002), a proteína C-reativa pode ser um preditor mais poderoso de eventos cardiovasculares do que os níveis de LDL colesterol. Altos níveis de PCR-us estão correlacionados com alto risco cardiovascular em todos os níveis de risco do *Framingham score*, independentemente dos valores de LDL colesterol. Porém, no presente trabalho, 21,6% dos indivíduos da amostra controle apresentaram níveis PCR-us superiores a 3mg/l e pertenciam ao grupo com baixo risco cardiovascular pelo *Framingham score*. Este dado indica que nesta amostra, apenas os fatores de risco clássico para doença cardiovascular não são suficientes para indicar o risco real de desenvolvimento de doença cardiovascular. Apesar da necessidade de corroborar este resultado com outros estudos, existe a necessidade de incluir as dosagens de PCR-us na prática clínica de triagem de indivíduos de risco, para que esta possa auxiliar no tratamento destes pacientes de risco.

Na amostra de pacientes tratados, 32,9% apresentaram níveis de PCR-us entre 1 e 3 mg/l e 28% apresentaram níveis >3 mg/l, apenas 38,5 % dos pacientes utilizando sinvastatina 20 mg/ dia alcançaram a meta de PCR-us < 1 mg/l. Como já foi discutido, atingir os valores preconizados de LDL-C já é difícil na prática clínica, alcançar os objetivos em termos de LDL-C e PCR –us conjuntamente é ainda menos comum. Na comparação de atorvastatina 80mg/d e pravastatina 40 mg/d na prevenção secundária de pacientes infartados, tendo como objetivo LDL-C < 70 mg/dl e PCR-us <1 mg/l apenas 26,1 % dos pacientes usuários de atorvastatina e 5,8 % dos pacientes com pravastatina atingiram este duplo objetivo (RIDKER et al, 2005). Estes dados colocam em discussão como conduzir os pacientes com PCR-us elevada? E quanto aos pacientes em terapia com estatina com LDL colesterol normal e PCR-us elevada? Deve-se aumentar a dose ou mudar de tipo de estatina? Koh (2005) demonstrou que a sinvastatina isolada possui pouco efeito na redução dos marcadores inflamatórios (PCR-us variou de 1,1 mg/l para 0,85mg/l), quando foi utilizada em associação com ramipril ocorreu uma redução importante (de 1,6mg/l para 0,75mg/l) (KOH et al, 2005). Ao comparar os eventos cardíacos após o tratamento com estatinas, no estudo com simvastatina (Simvastatina in A to Z trial) houve uma menor redução de eventos cardiovasculares que no estudo MIRACL realizado com atorvastatina, mesmo quando os mesmos valores de LDL-C foram alcançados. Uma das razões discutidas é que no estudo com atorvastatina (MIRACL), ocorreu redução de 34% nos níveis de PCR-us, no PROVE IT ocorreu redução de 38% e no A to Z redução de apenas 16%. Embora estes estudos sejam diferentes e apresentem metodologias diferentes, há evidências que a ação antiinflamatória das estatinas seja altamente variável (NISSSEN, 2004). Porém, Zhou et al (2005) demonstrou que quando foram utilizadas doses equivalentes de diferentes estatinas na prevenção secundária de

IAM em idosos, não houve diferenças significantes na redução de novos eventos cardíacos (FURBERG, HERRINTON, PSATY, 1999; ZHOU et al, 2005).

Além das diferenças de potência antiinflamatória das diferentes estatinas, as características individuais podem ter grande interferência nos valores basais de PCR-us e na resposta antiinflamatória do indivíduo em uso de estatinas. Apesar de alguns estudos não indicarem uma grande ação antiinflamatória da sinvastatina, Banaszewka et al (2006), descreveram uma redução de 45% nos níveis de PCR-us em pacientes com síndrome dos ovários policísticos que estavam utilizando sinvastatina 20 mg /dia (BANASZEWKA et al, 2006).

Estudos de variantes genéticas indicam o efeito da inflamação na aterosclerose. Polimorfismos em genes associados à resposta inflamatória estão associados a incidência de doença cardiovascular e aos níveis de PCR-us. Variantes nos genes da interleucina 1 (IL-1RN(VNTR)\*2), interleucina 6 (IL-6 GG e IL-6 GC), molécula de adesão intercelular (ICAM-1 EE), selectina E (E-sel AA) e precursor da metaloproteinase de matriz 3 (MMP-3 5A5A), por exemplo, estão associados a maior história de doença cerebral vascular (FLEX et al, 2004; LATKOVSKIS, LICIS, KALNINS, 2004). A variante 299Gly 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 (KOLEK et al, 2004). Outro polimorfismo que apresenta associação com os níveis de PCR-us é o Cys130Arg no gene da apolipoproteína E (APOE), indivíduos com uma ou duas cópias do alelo APOE4 apresentam níveis de PCR-us 34% menores do que os portadores dos outros alelos (JUDSON et al, 2004).

O efeito antiinflamatório das estatinas envolve justamente as proteínas codificadas por estes genes. As estatinas modulam a função de macrófagos inibindo a expressão das proteínas

mediadoras da inflamação, tais como interleucina-1b e 6, fator de necrose tumoral (TNF), precursores das metaloproteinases de matriz 2 e 9 (MMP-2 e MMP-9) e a óxido nítrico sintase indutível (NOSi). Estas ações antiinflamatórias são atribuídas a sua habilidade em modular sinais de fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o fator nuclear KB(TAKEMOTO e LIAO, 2001). Esta modulação envolve o receptor alfa de proliferação ativada de peroxissomos (PPARA), (PAUMELLE et al. 2006) sugerem que a sinvastatina module a atividade de PPARA por uma modificação pós-traducional, pela inibição da rota de sinalização da proteína quinase C. Como consequência deste mecanismo de ação, polimorfismos em genes responsáveis pela cascata inflamatória ou genes alvos do efeito antiinflamatório das estatinas como proteína quinase C e PPAR alfa poderiam ser os responsáveis pela ausência de resposta antiinflamatória em uma parcela significativa dos pacientes usuários de estatinas.

Os dados obtidos neste trabalho nos permitem concluir que ainda existe uma grande distância entre os objetivos preconizados e os objetivos alcançados na prática clínica. Embora o objetivo primário dos tratamentos ainda seja o LDL-colesterol, a dosagem de PCR-us acrescenta informação prognóstica e deve ser utilizada com mais frequência. Por outro lado, ainda faltam estudos sobre em quais pacientes a PCR-us é melhor indicador prognóstico, quais as características dos pacientes que os fazem melhor respondedores ao tratamento com as estatinas e como deve ser a conduta frente aos pacientes usuários de estatina que não atingem os valores de PCR-us preconizados.

## 6. REFERÊNCIAS

Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin, JS, Matthews DR, Cul CA, et al; on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.

Arnaud C, Braunersreuther V, Mach F, Toward Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of statins. *Trens Cardiovasc Med* 2005;15:202-206.

Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Dziura J, Duleba AJ; Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective randomized cross-over trial. *J Clin Endocrin Metab*. First published ahead of print November 14, 2006

Barbara E.R, Nathalie FW, Cameron JW, Julie HC, Gordon RC; Rho and vascular disease. *Atherosclerosis* 2005;183: 1–16.

Blake GJ, Ridker PM; Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction. *J Inter Med* 2002; 252:283-294.

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.

Bourgault C, Davignon J, Fodor G, Gagne C, Gaudet D, Genest J, Lavoie MA, Leiter L, McPherson R, Senecal M, Marentette M, Sebaldt RJ; Statin therapy in Canadian patients with hypercholesterolemia: the Canadian Lipid Study Observational (CALIPSO) *Can J Cardiol* 2005; 21(13):1187-1193.

Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM; Pharmacogenetics study of statin therapy and cholesterol reduction *JAMA* 2004; 291: 2821-2827.

Conceição TV, Gomes FA, Tauil PL, Rosa TT; Blood pressure levels and their association with cardiovascular risk factors among employees of the university of Brasília, a brazilian public university *Arq Bras Cardiol* 2006; 86:1

Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. AHA Scientific Statement: AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke. *Circulation*, 2002; 106:388-391.

Cordle A, Talboo JK, Wilkinson B, Limpert A, Landreth G, Mechanism of statin-mediated inhibition of Small G-protein function *Journal of Biological Chemistry* 2005;280 (40):34202-34209.

Crouse JR, Frohlich J, Leiv O, Mercuri M, Tobert JA. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am J Cardiol* 1999; 83:1476-1477.

Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman BR, Kamm RD, García-Cardena G, Gimbrone MA Jr. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 14871-14876.

Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321(7255): 199-204.

Davignon J, Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins *Circulation* 2004; 109(suppl III):39-43.

Downs JR; Clearfield M; Weis S; Whitney E; Shapiro DR; Beere PA; Langendorfer A; Stein EA; Kruyer W; Gotto Jr AM; for the AFCAPS/TexCAPS Research Group Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.



Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, Homrich CS, Rosa RS, Achutti AC Fatores de risco para doenças não-transmissíveis em área metropolitana na região sul do Brasil. Prevalência e simultaneidade. Rev Saúde Pública 1993; 27(1):143-148.

Elrod JW, Lefer DJ The effects of statins on endothelium, inflammation and cardioprotection. Drug News Perspect. 2005; 18(4):229-236.

Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. J Lipid Res 1992; 33:1569–1582.

EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Eur Heart J 2001; 22:554–572.

Flex A, Gaetani E, Papaleo P, Straface G, Proia AS, Pecorini G, Tondi P, Póla P, Póla R. Proinflammatory Genetic Profiles in Subjects With History of Ischemic Stroke Stroke. 2004; 35: 2270-2275.

Fonseca, FAH .Farmacocinética das estatinas Arq Bras Cardiol 2005; 85:9-14.

Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? Lancet 1999; 354(9185):1202-1204.

Hansson, GK Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-1695

Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities(ARIC) study *JAMA*1999; 279:119-124.

Isaacsohn J, Tobert JA, Johnson-Levonas AO et al. Addressing a treatment gap: Rationale for increasing the starting dose of simvastatin in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Invest* 2002;22(5):291–301.

Jackevicius CA, Anderson GM, Leiter L, Tu JV. Use of the statins in patients after acute myocardial infarction: does evidence change practice? *Arch Intern Med* 2001; 161(2):183-188.

Judson R, Brain C, Dain B, Windemuth A, Ruano G, Reed C. New and confirmatory evidence of an association between APOE genotype and baseline C-reactive protein in dyslipidemic individuals. *Atherosclerosis*. 2004 ; 177(2):345-351.

Kajinami K, Takekoshia N., Brousseau ME, Schaeferb EJ. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. *Atherosclerosis* 2004; 177:219–234.

Khot UN; Khot MB; Bajzer CT; Sapp SK; Ohman EM; Brener SJ; Ellis SG; Lincoff AM; Topol EJ; Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease JAMA. 2003; 290:898-904.

Koh KK, Quon MJ, Han SW, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Kim DS, Shin EK. Vascular and Metabolic Effects of Combined Therapy With Ramipril and Simvastatin in Patients With Type 2 Diabetes Hypertension. 2005; 45:1088-1093.

Kolek MJ, Carlquist JF, Muhlestein JB, Whiting BM, Horne BD, Bair TL, Anderson JL 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

Koenig W, Predicting risk and treatment benefits in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. International Journal of Cardiology 2005; 98:199-206.

Latkovskis G, Licis N, Kalnins U. C-reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and interleukin-6 gene in patients with coronary heart disease. Eur J Immunogenet. 2004; 31(5):207-13

Liao JK, Effects of statins on 3 HMG Co A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. Am J. Cardiol 2005;96(suppl:24F-33F).

Liao JK. Isoprenoides as mediators of the biological effects of statins. *J Clin. Invest* 2002; 110:285-288.

Mamdani MM, Tu JV. Did the major clinical trials of statins affect prescribing behaviour? *CMAJ* 2001;164(12):1695-1696.

Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakion SD, Aldrighi JM, Cesar L, Ramires JAF. Tendência da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil de 1979-1996. *Arq Bras Cardiol*, 2001; 76: 497-503.

Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, Catravas JD, Cole TG, Cooper GR, Khan BV, Kimberly MM, Stein EA, Taubert KA, Warnick GR, Waymack PP; CDC; AHA CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation*. 2004 Dec 21;110(25):545-549.

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.

Nissen SE High dose statins in acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292:1365-1367.

Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and Coronary artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:29-38.

Paumelle R, Blanquart C, Briand O, Barbier O, Duhem C, Woerly G, Percevault F, Fruchart JC, Dombrowicz D, Glineur C, Staels B. Acute Antiinflammatory Properties of Statins Involve Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  Inhibition of the Protein Kinase C Signaling Pathway *Circ Res*. 2006; 98:361-369.

Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP); a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160:459-467.

Pearson TA. The undertreatment of LDL-cholesterol: Addressing the challenge. *Int J Cardiol* 2000;74 (suppl 1):S23-S28.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; 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.

Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirsson G, Pyorala K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert JA, Musliner TA, Cook TJ. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97:1453–1460.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111:1805-1812.

Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB, Ridker PM. Inflammatory biomarkers, hormone therapy and incident coronary heart disease. *J. Am. Med. Assoc.* 2002; 288:980-987.

Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, Pappu AS, Stein EA, Laskarzewski P, Mitchel YB, Melino MR. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 1997; 135:249-256.

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 Méd* 2000; 342:836-843.

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; 347:1557-1565.

Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-369.

Ridkler PM, Rifai N Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentrations of IL-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy man *Circulation* 2000; 101: 1767-1772.

Ridkler PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increase risk of recurrent coronary events after myocardial infarction *Circulation* 2000;101:2149-2153.

Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and CRP <2 mg/l. *J Am Col Cardiol* 2005; 45:1644-1648.

Ross R, Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115–126.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group .Randomized trial of Cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease (4S) *Lancet* 1994; 344:1383-1389.

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285 (13):1711-1718.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301–1307.

Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RAH, Hague W, Keech A, Thompson P, White H, Shaw J and Tonkin A Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial: To what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002; 105: 1162 – 1169.



Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, Boren J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002; 417:750-754.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(supl III):1-48.

Stein EA. Managing dyslipidemia in the high-risk patient. *Am J Cardiol* 2002; 89:50C–57C.

Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:1712–1719.

The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and microhope substudy. *Lancet* 2000; 355:243-249.

The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.

The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda MD: National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute, NIH publication 2003 98-4080

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; 24:1601–1610.

They RP, Psoty BM, Macy E, Boiwell EG, Cashman M, Cornelss ES Lifetime smoking exposure affects the association of C reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical diseases in healthy erderly subjects. *Artherosclerosis Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2167-2176.

Thompson JF, Man M, Johnson KJ, Wood LS, Lira ME, Lloyd DB, Banerjee P, Milos PM, Myrand SP, Paulauskis J, Milad MA, Sasiela WJ An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response *The Pharmacogenomics J* 2005; 5:352-358.

Tikkanen MJ, Laakso M, Ilmonen M, Helve E, Kaarsalo E, Kilkki E, Saltevo J. Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with IDDM: a multicenter comparison study. *Diabetes Care*. 1998; 21:477-481.

Topol EJ, Intensive statin therapy- A sea change in cardiovascular prevention, *N Engl J Med* 2004; 350:1562-63.

Usuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S: Global burden of cardiovascular diseases: Part I: General considerations, the epidemiological transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001, 104:2746-2753.

Vicari RM, Wan GJ, Aura AM, Alexander CM, Markson LE, Teutsch SM Use of Simvastatin Treatment in Patients With Combined hyperlipidemia in Clinical Practice. *Arch Fam Med* 2000; 9 (9): 898-905.

Wei L, Ebrahim S, Bartlett C, Davey PD, Sullivan FM, MacDonald TM. Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomized trials. *BMJ* 2005; 330:821.

Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, Van Ganse E, and EuroMedStat group Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases *BMJ*. 2004; 328(7436): 385–386.

Yilmaz M I, Baykal Y, Kilic M, Sonmez A, Bululu F, Aydin A Sayal A, Kocar H Effects of statins on oxidative stress *Biological Trace Element Research* 2004; 98:119-127.

Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Tu JV, Eisenberg MJ, Humphries K, Austin PC, Pilote L. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect *CMAJ* 2005; 172(9): 1187-1194.

## **7. APÊNDICES**

## Apêndice 1

### **Termo de Consentimento informado ao laboratório de análises clínicas**

Tubarão, dezembro de 2005

Ao Laboratório de Análises Clínicas Santa Catarina

Rua Padre Bernardo Freuser, 286, Centro

88701-140 Tubarão SC

Inscrição CRF-SC 1499

Eu, Alexandre B Rosendo, médico endocrinologista, CRM-SC 9265, estou realizando a pesquisa: Marcadores inflamatórios e a farmacogenética dos inibidores da HMG CoA redutase. Para que tal pesquisa possa ser realizada peço sua permissão para a utilização de amostras séricas de colesterol e suas frações e de dados de cadastros (nome, endereço, telefone, sexo e idade) de pacientes hipercolesterolêmicos em uso de medicação hipolipemiante, que no momento da coleta aceitem participar da pesquisa após a assinatura do consentimento informado pelo paciente .

Esclareço que será garantida a confidencialidade dos dados e asseguro que este trabalho não interromperá as rotinas deste laboratório.

Desde já agradeço a sua colaboração.

Alexandre B Rosendo

Pesquisador

CRM/SC 9265

José Carlos Mamprim

Responsável pelo Laboratório

CRF/SC:645

## Apêndice 2

Tubarão, julho de 2006

### AUTORIZAÇÃO

Eu, José Carlos Mamprim (CRF-SC 645), farmacêutico responsável pelo Laboratório de Análises Clínicas Santa Catarina, declaro estar de acordo com a realização da coleta de amostra do Projeto: “Marcadores inflamatórios e a farmacogenética dos inibidores da HMG-CoA redutase” no Laboratório de Análises Clínicas Santa Catarina, em uma colaboração com a Universidade do Extremo Sul Catarinense e a Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

José Carlos Mamprim (CRF/SC 645)  
Laboratório de Análises Clínicas Santa Catarina  
Rua Padre Bernardo Freuser, 286 - Centro  
CEP 88701-140 – Tubarão – SC  
Inscrição CRF/SC 1499

### **Apêndice 3 : Termo de Consentimento informado ao paciente**

Eu, Alexandre B Rosendo, médico endocrinologista, CRM-SC 9265, estou realizando a pesquisa: Marcadores inflamatórios e a farmacogenética dos inibidores da HMG CoA redutase”. Esta pesquisa visa esclarecer melhor outros benefícios da medicação para o colesterol que você utiliza. Para que tal pesquisa possa ser realizada peço sua colaboração concordando com a coleta de mais sangue em sua coleta habitual e do uso de suas informações cadastrais (nome, endereço, telefone, sexo e idade). O sangue e as dosagens (como o estudo do DNA) será utilizado exclusivamente para estas análises da pesquisa, sendo garantido a confiabilidade dos dados. Posteriormente, entrarei em contacto com você para colher mais dados de sua história e tirar eventuais dúvidas.

#### ***Quais os riscos em participar?***

Como não se fará nenhuma picada a mais que o seu médico solicitou, não há risco para a paciente em participar deste projeto.

#### ***O que o paciente ganha com este estudo?***

Este estudo poderá trazer vários benefícios, mesmo que em longo prazo. Com a análise, poderemos saber se pacientes diferentes tem diferentes benefícios em uso de medicação para o colesterol.

#### ***Quais são os seus direitos?***

Os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser usados para fins científicos, mas você não será identificado por nome. Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isto não afetará no tratamento normal que você tem direito.

Nome : ----- Assinatura.....

Núm de identificação. médico responsável:.....

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Em caso de qualquer dúvida quanto à pesquisa ou sobre os seus direitos, você poderá contatar com Dr Alexandre Rosendo , endocrinologista , no telefone 48 –3631 1505

**Apêndice 4: FICHA DA PACIENTE a ser preenchido no laboratório**

O paciente que está fazendo exames de colesterol usa medicação para baixar o colesterol há pelo menos 2 meses ?

Se sim, aceita participar da pesquisa?

**IDENTIFICAÇÃO:** \_\_\_\_\_

**CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO:** \_\_\_\_\_

Endereço .....

Telefone .....

Medicação que usa para o colesterol..... tempo .....

**1-Se Pacientes com diagnóstico confirmado ou referido de nas duas últimas semanas:**

**doença reumatológica ativa**

**inflamatória**

**trauma (acidente ou outra machucado importante )**

**quadro infeccioso ( gripe com febre, infecção etc)**

**uso de corticoides (meticorten, prednisona, calcort e similares)**

**uso de imunossupressores (remédios para rejeição,etc)**

**Não colher o sangue (apenas anotar os dados acima)**

**2-Se paciente não apresentar as doenças acima colher além do habitual 2 tubos: um com EDTA e 1 tubo seco.**



**Apêndice 4 :Preenchimento pelo pesquisador**

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO \_\_\_\_\_

Data de nascimento:    /    /

Sexo:  masc     femCor:  branca     parda     preta     amarela     outra \_\_\_\_\_Peso:    est :    IMC:     baixo peso     normal     sobrepeso     obesoDoença reumatológica ativa:  sim     nãoinflamatória :  sim     nãotrauma (acidente ou outra machucado importante ) :  sim     nãoquadro infeccioso ( gripe com febre, infecção etc) :  sim     nãouso de corticoides:  sim     nãouso de imunossupressores (remédios para rejeição,etc) :  sim     nãoUso de antiinflamatório:  sim     nãoopióide, :  sim     não    álcool:     sim     não    \_\_\_\_\_doses/semana

Outras medicações em uso -----

## Fatores de risco cardiovascular

DM     sim     não    tipo     1     2    anos de doença \_\_\_\_\_Fumo  sim     não    \_\_\_\_\_cigarros /dia    \_\_\_\_\_anosHistória familiar de Doença cardíaca precoce  sim     nãoHAS  sim     não    ultima PA \_\_\_\_\_/ \_\_\_\_\_Doença aterosclerótica (IAM,angina,AVC ,IVP):  sim     não qual \_\_\_\_\_Score de Framingham: \_\_\_\_\_  baixo     médio     alto

Dosagens laboratoriais:

CT \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_ TG \_\_\_\_\_ CT/HDL    glicemia \_\_\_\_\_

PCR \_\_\_\_\_

## **8. ANEXOS**

Anexo 1  
Score de risco de Framingham

**Table B1. Estimate of 10-Year Risk for Men (Framingham Point Scores)**

Age	Points
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Total Cholesterol	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1

HDL (mg/dL)	Points
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Systolic BP (mmHg)	If Untreated	If Treated
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

Point Total	10-Year Risk %
<0	< 1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥ 30

## Anexo 2

**Table B2. Estimate of 10-Year Risk for Women (Framingham Point Scores)**

	Age	Points
	20-34	-7
	35-39	-3
	40-44	0
	45-49	3
	50-54	6
	55-59	8
	60-64	10
	65-69	12
	70-74	14
	75-79	16

Total Cholesterol	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	9	7	4	2	1

HDL (mg/dL)	Points
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Systolic BP (mmHg)	If Untreated	If Treated
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

Point Total	10-Year Risk %
<9	< 1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥ 30

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)