

## INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO CYP2C19 NA TERAPIA DO CLOPIDOGREL

THAIS REGINA DOS SANTOS\*; IVONE ARRAIS BENTO;

KÁTIA KARINA VEROLLI DE OLIVEIRA MOURA; IASMIM RIBEIRO DA COSTA RIZZO.

Pontifícia Universidade Católica De Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

E-mail: thais.2202@hotmail.com

Submetido em: xxxx/2015

Aceito em: xxxx/2015

Publicado em: xxxx/2015

### 1. INTRODUÇÃO:

As doenças cardiovasculares são as principais causas de óbito no Brasil, onde podemos destacar doenças ateroscleróticas (MARTELLI, 2014). A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, que ocorre pela agressão à camada íntima do endotélio das artérias de médio ou grande calibre (XAVIER *et. al.*, 2013). A deposição de lipoproteínas de baixa densidade é um importante fator de desenvolvimento dessas lesões, devido à suscetibilidade das mesmas aos danos induzidos pelos radicais livres de oxigênio (DUMMER *et. al.*, 2007).

De acordo com Freitas *et. al.* (2008), as manifestações da aterosclerose podem ocorrer por um conjunto de situações externas ou geradas pelo próprio organismo, independente do seu patrimônio genético. A idade, o sexo, a presença de hiperlipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus tipo 2 e fatores genéticos são alguns dos fatores de risco para essas doenças (DO PRADO, 2009).

Pelo menos metade dos indivíduos portadores de aterosclerose apresenta um evento coronariano agudo como primeira complicação da doença (XAVIER *et. al.*, 2013). Segundo Dos Santos *et. al.* (2008) e Metzger *et. al.* (2006), as manifestações clínicas das doenças cardiovasculares são causadas pelo processo aterosclerótico, no qual a inflamação tem papel fundamental na iniciação, progressão e desestabilização do ateroma. A variedade de respostas e suscetibilidade aos medicamentos pode acontecer devido à influência de diversos fatores, como estado de saúde, ambiente e genética.

Segundo Mega *et. al.* (2010), o Clopidogrel é um dos medicamentos mais prescritos para pacientes que passaram por intervenção coronária, é um pró-fármaco que requer biotransformação do citocromo P450 e pesquisas sugerem que o seu efeito farmacológico varia com base no genótipo CYP2C19, mas há incerteza quanto ao risco clínico transmitido pelos genótipos específicos.

As enzimas do citocromo P450 são essenciais para o metabolismo de muitos medicamentos e a variabilidade genética nestas enzimas pode influenciar a resposta do paciente à diversas classes de drogas, resultando em interações medicamentosas clinicamente significativas que podem causar reações adversas inesperadas ou falhas terapêuticas. (LINCH *et. al.*, 2007)

A agregação plaquetária é o processo central no desenvolvimento das complicações após Intervenção Coronária Percutânea (PCI) e a terapia antiplaquetária com ácido acetilsalicílico e Clopidogrel são o padrão 'ouro' para atenuar a função plaquetária durante e após esse processo (BLIDEN *et. al.*, 2007; SIBBING *et. al.*, 2010). O clopidogrel, um derivado tienopiridínico, atua inibindo o receptor P2Y<sub>12</sub> da adenosina difosfato (ADP) e, conseqüentemente, inibindo o processo de agregação plaquetária mediado por essa via (LORGA FILHO *et. al.*, 2013).

A resistência ao Clopidogrel pode ocorrer devido a fatores genéticos, interações entre medicamentos e ainda a condições clínicas, como o diabetes (DA SILVA *et. al.*, 2012). De acordo com Metzger *et. al.* (2006), as variáveis respostas aos medicamentos têm contribuição dos polimorfismos genéticos das enzimas, como a citocromo P450 (CYP), que ativam o clopidogrel.

A enzima CYP2C19 contribui para o metabolismo de muitas drogas clinicamente relevantes e classes de medicamentos, como antidepressivos, benzodiazepinas, mefenitoína, inibidores da bomba de prótons (IBP), e os pró-fármacos antiplaquetários, como o clopidogrel (SCOTT *et. al.*, 2011). Diversos estudos *in vitro* demonstram redução na inibição plaquetária induzida por clopidogrel quando da associação deste com IBP, especialmente o omeprazol (LORGA FILHO *et. al.*, 2013).

Existem dois polimorfismos comuns e funcionalmente relevantes dentro do gene **CYP2C19**: a perda de função do polimorfismo, conhecida como variante alélica **CYP2C19\*2 (\*2)**, que codifica para um local de junção enigmático, resultando na perda completa da atividade da enzima CYP2C19; e uma variante alélica chamada **CYP2C19\*17 (\*17)**, que resulta no aumento da função da enzima CYP2C19, devido a uma mutação (-808C> T) na região flanqueante 5' do promotor do gene que confere maior atividade transcricional (SIBBING *et. al.*, 2010). Segundo Scott *et. al.* (2011), a perda da função do CYP2C19 prejudica a formação dos metabólitos ativos, aumentando os riscos de doenças cardiovasculares, evento grave para pacientes que passaram por intervenções coronárias tratados com Clopidogrel.

Eventos cardiovasculares são responsáveis pela maior parte dos custos com internações hospitalares, o que reforça o fato de que o tratamento farmacológico é muito importante na redução de complicações e custos do tratamento (PEIXOTO *et. al.*, 2004).

A detecção de polimorfismos vem modificando consideravelmente os estudos da genética humana e está permitindo a identificação de genes causadores de doenças (COSTA *et. al.*, 2007). Desta forma o desenvolvimento de complicações geradas pela aterosclerose (acidente vascular cerebral, aneurismas e formação de trombos) assim como respostas negativas aos medicamentos antiplaquetários, podem ser descobertas com antecedência e evitadas.

A escolha do medicamento, sua dosagem e a escolha do tipo de stent podem ser feitas através do estudo do polimorfismo do CYP2C19, já que vários estudos relacionam essa alteração molecular com a inibição da ação antiplaquetária do Clopidogrel, fazendo-se necessária a utilização nesses casos de stents medicamentosos.

## 2. OBJETIVOS:

Analisar e descrever a influência do polimorfismo do CYP2C19 na terapia do Clopidogrel em pacientes que apresentam doenças cardiovasculares, por meio de uma revisão bibliográfica, a fim de elucidar o prognóstico destes pacientes.

## 3. METODOLOGIA:

Foram utilizados artigos publicados que associavam o gene CYP2C19 com o Clopidogrel, medicamento utilizado em pacientes com aterosclerose, pesquisadas nas bases de dados: Scopus, LILACS, Scielo e em Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia utilizando os descritores "clopidogrel", "aterosclerose", "gene CYP2C19" e "doenças cardiovasculares", e "stents". Os artigos foram buscados no período vigente em cada base de dados de 2002 a 2014.

Na primeira fase, excluíram-se os trabalhos que se repetiam entre as bases de dados onde foram feitas as buscas ou que foram escritos em idiomas diferentes do português ou inglês. A maioria dos artigos selecionados estava disponível no Scielo.

Para serem incluídos na análise, os artigos deveriam associar o gene CYP2C19 à aterosclerose e ao uso do Clopidogrel. As exclusões de pesquisas ocorreram quando estas realizaram não abordavam de forma direta a relação dos temas.

## 4. RESULTADOS:

O uso da biotecnologia poderá reduzir gastos com doenças ateroscleróticas, identificando indivíduos com polimorfismos genéticos CYP2C19 que não responderiam ao Clopidogrel, utilizando, nos mesmos, *stents* medicamentosos. Prevenindo a formação de trombos nesses pacientes e suas consequências, além de evitar a colocação posterior de outro *stent*, o medicamentoso, economizando e evitando procedimentos invasivos desnecessários posteriormente (XAVIER *et al.*, 2013; SANTOS FILHO *et al.*, 2002).

Os stents farmacológicos são a associação do suporte mecânico fornecido pelo implante do stent (abolição do remodelamento negativo), com a liberação local e controlada de medicamentos com uma ação antiproliferativa (LIMA *et. al.*, 2006).

De acordo com Linch *et. al.* (2007), o conhecimento dos medicamentos metabolizados por enzimas do citocromo P450, bem como o inibidor mais potente e drogas que o induzem, pode ajudar a minimizar a possibilidade de reações adversas e as interações, determinando se um paciente tem um polimorfismo da enzima específica, e com o uso rotineiro destes testes irão melhorar os resultados.

## 5. CONCLUSÃO:

O polimorfismo do gene CYP2C19 pode resultar, principalmente, na perda ou aumento de função do gene, impedindo o metabolismo de diversos medicamentos, entre eles o Clopidogrel, considerado como a melhor forma de tratamento para pacientes que passaram por complicações devido a agregação plaquetária após intervenções coronarianas percutâneas.

Com a identificação do polimorfismo seria possível identificar os pacientes que reagiriam ao medicamento, evitando processos invasivos, como a colocação de stents medicamentosos, sendo os mesmos utilizados apenas para os pacientes que possuem o polimorfismo genético e não reagiriam ao Clopidogrel. Com isso seria possível evitar complicações causadas pela aterosclerose, doença cardiovascular que causa mais número de óbitos, como formação de trombos e acidente vascular cerebral, além disso os custos com internações hospitalares de pacientes que sofrem complicações com a doença seriam reduzidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Polimorfismo, Clopidogrel, Aterosclerose, Stent.

## 6. REFERÊNCIAS:

1. BLIDEN K. P., DICHARA J., TANTRY U. S., BASSI A. K., CHAGANTI S. K., GURBEL P. A.. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):657-666.
2. COSTA, A. P. P.; GARCIA A. H. C.; COPRESKI B.; BRUNONI D. **Estudos de polimorfismos de DNA associados aos distúrbios do desenvolvimento.** Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, São Paulo, v.7, n.1, p.112-131, 2007.
3. DA SILVA, F. B.; JUNIOR, G. L. G. D. A.; NENO, A.; KEZEN, J.; SPELTA M.; GODOMICZER A.; VILLELA R.; HELLMUTH B.; XAVIER S. S.; LINS, R. H. D. C. Resistência ao Clopidogrel: Prevalência e Variáveis Associadas. **Arq Bras Cardiol**, v. 99, n. 6, p. 1135-1141, 2012.
4. DO PRADO, C. M. **Desenvolvimento de metodologia para a determinação dos genótipos principais dos genes CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9: aplicação na Farmacogenética.** 2009. Tese de Doutorado. Instituto Butantan.
5. DOS SANTOS, M. G.; PEGORARO, M.; SANDRINI, F.; MACUCO, E.C. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. **Arq Bras Cardiol**, v. 90, n. 4, p. 301-308, 2008.
6. DUMMER, C. D.; THOMÉ, F. S.; VERONESE, F. V. Doença Renal Crônica, Inflamação E Aterosclerose Terosclerose: Novos Conceitos De Um Velho Problema. **CEP**, v. 90035, p. 003, 2007.

7. FREITAS, P.; PICCINATO, C. E.; MARTINS W. D. P.; FILHO F. M. Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler: associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. **J Vasc Bras**, v. 7, n. 4, p. 298-307, 2008.
8. LIMA V. C.; MATTOS L. A. P.; CARAMORI, P. R. A.; PERIN, M. A.; MANGIONE, J. A.; MACHADO, B. M.; COELHO, W. M. C.; RONALDO R. L. Consenso de Especialistas (SBC/SBHCI) sobre o Uso de Stents Farmacológicos. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista ao Sistema Único de Saúde**, São Paulo, SP. Arq Bras Cardiol 2006; 87 : e162-e167.
9. LORGA FILHO, A. M.; AZMUS, A. D.; SOEIRO, A. M.; QUADROS, A. S.; AVEZUM JUNIOR, A.; MARQUES, A. C.; FRANCI, A.; MANICA, A. L. L.; VOLSCHAN, A.; DE PAOLA, A. A. V.; GRECO, A. I. L.; FERREIRA, A. C. N.; SOUSA, A. C. S.; PESARO, A. E. P.; SIMÃO, A. F.; LOPES, A. S. S. A.; CARVALHO, A. C. C.; TIMERMAN, A.; RAMOS, A. I. O.; ALVES, B. R.; CARAMELLI, B.; MENDES, B. A.; POLANCZYK, C. A.; MONTENEGRO, C. E. L.; BARBOSA, C. J. D. G.; SERRANO JUNIOR, C. V.; MELO, C. C. L.; PINHO, C.; MOREIRA, D. A. R.; CALDERARO, D.; GUALANDRO, D. M.; ARMAGANIJAN, D.; MACHADO NETO, E. A.; BOCCHI, E. A.; PAIVA, E. F.; STEFANINI, E.; D'AMICO, E.; EVARISTO, E. F.; SILVA, E. E. R.; FERNANDES, F.; BRITO JUNIOR, F. S.; BACAL, F.; GANEM, F.; GOMES, F. L. T.; MATTOS, F. R.; MORAES NETO, F. R.; TARASOUTCHI, F.; DARRIEUX, F. C. C.; FEITOSA, G. S.; FENELON, G.; MORAIS, G. R.; CORREA FILHO, H.; CASTRO, I.; GONÇALVES JUNIOR, I.; ATIÉ, J.; SOUZA NETO, J. D.; FERREIRA, J. F. M.; NICOLAU, J. C.; FARIA NETO, J. R.; ANNICHINO-BIZZACCHI, J. M.; ZIMMERMAN, L. I.; PIEGAS, L. S.; PIRES, L. J. T.; BARACIOLI, L. M.; SILVA, L. B.; MATTOS, L. A. P.; LISBOA, L. A. F.; MAGALHÃES, L. P. M.; LOPES, M. A. C. Q.; MONTERA, M. W.; FIGUEIREDO, M. J. O.; MALACHIAS, M. V. B.; GAZ, M. V. B.; ANDRADE, M. D.; BACELLAR, M. S. C.; BARBOSA, M. R.; CLAUSELL, N. O.; DUTRA, O. P.; COELHO, O. R.; YU, P. C.; LAVÍTOLA, P. L.; LEMOS NETO, P. A. ; ANDRADE, P. B.; FARSKY, P. S.; FRANCO, R. A.; KALIL, R. A. K.; LOPES, R. D.; ESPORCATE, R.; HEINISCH, R. H.; KALIL FILHO, R.; GIRALDEZ, R. R. C. V.; ALVES, R. C.; LEITE, R. E. G. S.; GAGLIARDI, R. J.; RAMOS, R. F.; MONTENEGRO, S. T.; ACCORSI, T. A. D.; JARDIM, T. S. V.; SCUDELER, T. L.; MOISÉS, V. A.; PORTAL, V. L. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v 101, Nº 3, Supl. 3, p. 1-93, 2013
10. LYNCH, T.; PRICE A. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. **Am Fam Physician** 2007; 76:.. 391-6
11. MARTELLI, A. Aspectos fisiopatológicos da aterosclerose e a atividade física regular como método não farmacológico no seu controle. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 2, n. 1, p. p. 41-52, 2014.
12. MEGA J. L.; SIMON T.; COLLET J. Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated With Clopidogrel Predominantly for PCI: A Meta-analysis. **JAMA**. 2010;304(16):1821-1830. doi:10.1001/jama.2010.1543.
13. METZGER, I. F.; SOUZA-COSTA, D. C.; TANUS-SANTOS, J. E. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 39, n. 4, p. 515-521, 2006.
14. PEIXOTO, S. V. , GIATTI L, AFRADIQUE, M. E. , LIMA COSTA, M. F. **Custo das internações hospitalares entre idosos brasileiros no âmbito do Sistema Único de Saúde**. *Epidemiol Serv Saude*. 2004;13(4):239-46.
15. SANTOS FILHO EF; ABDO, G. L.; OREL, M.; GUN, C. **Prevenção da reestenose pós-angioplastia coronária: mito ou realidade?** *Rev Med (São Paulo)* 2002 jan./dez.;81(1/4):31-41.

16. SCOTT, S. A.; SANGKUHL, K.; GARDNER, E. E.; STEIN, C. M.; HULOT, J. S.; JOHNSON, J. A.; RODEN, D. M.; KLEIN, T. E.; SHULDINER, A. R. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450–2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. **Clinical pharmacology & Therapeutics**, v. 90, n. 2, p. 328-332, 2011.
  17. SIBBING, D.; GEBHARD, D.; KOCH, W.; BRAUN, S.; STEGHERR, J.; MORATH, T.; VON BECKERATH, N.; MEHILLI, J.; SCHÖMIG, A.; SCHUSTER, T.; KASTRATI, A. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 8, n. 8, p. 1685-1693, 2010.
  18. XAVIER, H. T.; IZAR M. C.; FARIA NETO J. R.; ASSAD M. H.; ROCHA V. Z.; SPOSITO A. C.; FONSECA F. A.; DOS SANTOS J. E.; SANTOS R. D.; BERTOLAMI M. C.; FALUDI A. A.; MARTINEZ T. L. R.; DIAMENT J.; GUIMARÃES A.; FORTI N. A.; MORIGUCHI E.; CHAGAS A. C. P.; COELHO O. R.; RAMIRES J. A. F. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013.
-