

ANÁLISE MOLECULAR DO POLIMORFISMO RS776746 DO GENE CYP3A5 EM PACIENTES COM ATEROSCLEROSE NO BRASIL.

MOLECULAR ANALYSIS OF *CYP3A5* GENE POLYMORPHISM rs776746 IN PATIENTS WITH ATEROSCLEROSIS IN BRAZIL.

Mariana Cristina Alves (ALVES, M.C.) Curso de Biomedicina. Faculdade Evangélica de Ceres, Ceres - GO, Brasil. mariana_cristinaaalves@outlook.com

Maryana Angélica dos Santos (SANTOS, M.A.) Curso de Biomedicina. Faculdade Evangélica de Ceres, Ceres - GO, Brasil. maryanaangelica@hotmail.com

Andreia Marcelino Barbosa (BARBOSA, A.M.) Mestre em Genética, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - GO, Brasil. andreiamarcelino_@hotmail.com

Débora Acyole Rodrigues (RODRIGUES, D.A.) Mestre em Genética, Docente da Faculdade Evangélica de Ceres. Faculdade Evangélica de Ceres, Ceres-GO, Brasil. biomed.debora@hotmail.com

Endereço para correspondência:

Av. Brasil, Qd.13, Morada Verde, Ceres - GO, Brasil.CEP: 76300-000.

E-mail: biomed.debora@hotmail.com

RESUMO: Introdução: A aterosclerose é uma doença cardiovascular, caracterizada por um processo inflamatório crônico e degenerativo, sendo uma das principais causas de mortes nos países desenvolvidos. São causados por vários fatores dentre eles os polimorfismos. Estes são alterações que acontecem na sequência do DNA em uma frequência superior a 1% da população. O *CYP3A5* é um gene de codificação de proteínas que faz parte de um grupo de genes do citocromo P450. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo analisar efeitos das variantes polimórficas do gene *CYP3A5* em indivíduos com diagnóstico para aterosclerose e fatores associados a essa doença. **Metodologia:** Trata-se de um estudo caso-controle no qual foram coletadas 100 amostras dos indivíduos do serviço de cardiologia e cirurgia vascular periférica, de uma clínica situada no município de Goiânia-GO. A análise do polimorfismo do gene *CYP3A5* foi realizada por meio da PCR. **Resultados e Discussão:** Sobre a análise estatística apresentada observamos que teve maior frequência do genótipo AG tanto no grupo caso como no controle ($p=0,57$). Quanto ao álcool e tabagismo o genótipo mais prevalente foi AG/GG. A distribuição genotípica do polimorfismo AG/GG (6986A>G) da variante *CYP3A5* em indivíduos do sexo feminino foi de 96,5% ($p=0,03$). **Conclusão:** Estudos futuros sobre a aterosclerose devem levar em consideração o perfil polimórfico AG/GG em mulheres,

sendo necessário investigar os mecanismos envolvidos nessa patologia associados aos fatores genéticos.

Palavras-Chave: Aterosclerose. Polimorfismo. *CYP3A5*. PCR.

ABSTRAT: Introduction: Atherosclerosis is a cardiovascular disease, characterized by a chronic and degenerative inflammatory process, being one of the main causes of deaths in developed countries. They are caused by several factors including polymorphisms. These are changes that occur in the DNA sequence at a frequency greater than 1% of the population. *CYP3A5* is a protein coding gene that is part of a group of cytochrome P450 genes. **Goal:** This study aimed to analyze the effects of polymorphic variants of the *CYP3A5* gene in individuals diagnosed for atherosclerosis and associated factors. **Methodology:** This is a case-control study in which 100 samples were collected from the patients of the cardiology and peripheral vascular surgery department of a clinic located in the city of Goiânia-GO. Analysis of the *CYP3A5* gene polymorphism was performed by PCR. **Results and Discussion:** On the statistical analysis presented, we observed a higher frequency of the AG genotype in both the case and control groups ($p = 0,57$). Regarding alcohol and smoking, the most prevalent genotype was AG/GG. The genotypic distribution of the AG/GG polymorphism (6986A> G) of the *CYP3A5* variant in female subjects was 96.5% ($p = 0.03$). **Conclusion:** Future studies on atherosclerosis should take into account the AG/GG polymorphic profile in women, and it is necessary to investigate the mechanisms involved in this pathology associated with genetic factors.

Key words: Atherosclerosis. Polymorphism. *CYP3A5*. PCR.

1. INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença cardiovascular, descrita como um processo inflamatório, crônico e degenerativo, sendo uma das principais causas de mortes nos países desenvolvidos. É uma afecção de artérias caracterizadas por lesões com aspectos de placas que são denominadas como “ateromas”, promovendo a adesão de plaquetas ao endotélio e o recrutamento de leucócitos (BIROS; KARAN; GOLLEDGE, 2008; MOTTA et al, 2013).

A formação de placas ateromatosas caracteriza o aparecimento da aterosclerose, causando uma agressão às artérias de calibre médio e grande desencadeando numerosas respostas celulares e moleculares específicas. Este processo leva ao endurecimento e obstrução das artérias ocasionando assim várias doenças como: o infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (CARVALHO et al, 2010; FREITAS et al, 2015) (Figura 1).

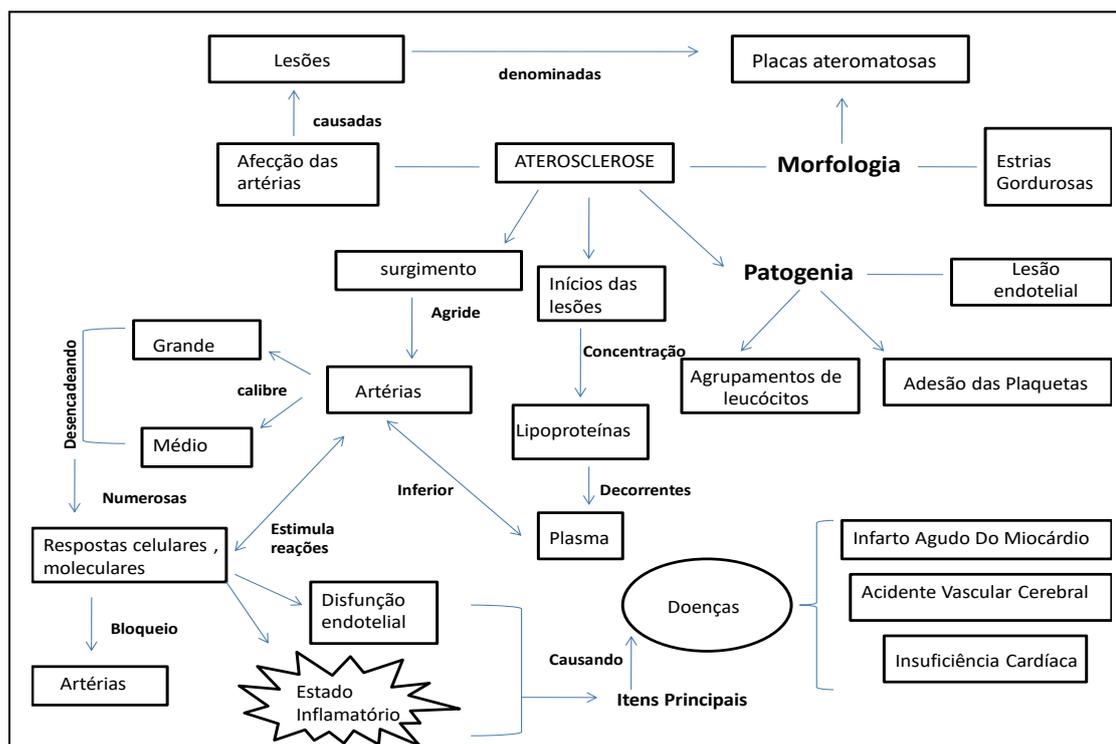


Figura 1- Esquema representativo dos fatores presentes no desenvolvimento da aterosclerose.

A mortalidade da doença aterosclerótica vem crescendo cada vez mais em todo o mundo, de acordo com a literatura cerca de 16,6 milhões de pessoas vão a óbito por doenças cardiovasculares, tornando-se um grande problema de saúde pública (SOUSA et al, 2009).

O colesterol é um elemento essencial para o organismo humano, o qual é transportado em pequenas partículas pelo sangue chamadas de lipoproteínas entre elas as de alta densidade

1 (HDL) e de baixa densidade (LDL). A etiologia da aterosclerose permanece indefinida, porém
2 os indícios apresentam que a situação essencial para o início das lesões deve-se ao acúmulo de
3 lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que agregam nas paredes das artérias, resultando na
4 alteração do fluxo sanguíneo no processo da aterogênese (KOSKINAS et al, 2014; SILVA;
5 TORRES, 2015; CARAPETO; MONTANARI; PINELA, 2017).

6 De acordo com os dados relatados na literatura a aterosclerose é causada por vários
7 fatores de risco podendo ser divididos em: não modificáveis tais como, as trombofilias,
8 diabetes mellitus, hereditariedade, hipertensão familiar e sexo. E modificáveis: estresse,
9 tabagismo, álcool, hipertensão arterial, obesidade, hiperlipidemia, sedentarismo e
10 dislipidemias (MARTELLI, 2014).

11 O Diabetes Mellitus é caracterizado como um dos principais fatores de risco da
12 aterosclerose. As alterações lipoprotéicas e hiperglicemia são princípios de grande evidência.
13 A hiperglicemia desempenha uma importante função na patogênese da DAC (doença arterial
14 coronariana), formando mudanças funcionais e estruturais nas lipoproteínas, produzindo
15 modificações na biologia vascular, acelerando os eventos celulares e moleculares que levam à
16 aterosclerose (RABELO, 2001).

17 Com base nas literaturas, estudos analisam a probabilidade de fatores genéticos
18 estarem associados no desenvolvimento das doenças cardiovasculares, como a aterosclerose.
19 Dentre esses fatores, incluem os polimorfismos, os quais contribuem na patogênese da
20 doença. Com tudo é necessário pesquisar a interação de diversos polimorfismos em vários
21 genes encarregados por codificarem múltiplas proteínas envolvidas na etiopatogênese
22 molecular das doenças cardiovasculares. Entre esses genes destacam-se: *GSTs*, *CYPs*, *APOE* e
23 o *eNOS* (LENNERNAS, 2003; BOURBON, 2008; GONÇALVES, 2011; KOLOVOU;
24 KOLOVOU, 2015).

25 Os polimorfismos são alterações que acontecem no DNA em uma frequência superior
26 a 1% da população. Com isso os polimorfismos atuam como marcadores genéticos e podem
27 influenciar diretamente sobre os fatores de risco associados a doenças (FRAUZINO et al,
28 2014).

29 As enzimas do citocromo P450 (CYP450) estão localizadas essencialmente no epitélio
30 do intestino e no fígado. São hemeproteínas capacitadas para estimular a oxidação de diversas
31 moléculas orgânicas. Além de atuarem sobre os xenobióticos, participam também da
32 metabolização de substratos endógenos: esteróides, vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos
33 (XIE; WOOD; KIM, 2004; PAIXÃO et al, 2016).

1 O *CYP3A5* é um gene de codificação de proteínas que faz parte de um grupo de genes
2 do citocromo P450. Existem diversas isoformas do *CYP450* que são eles: *CYP2C9*,
3 *CYP2C19*, *CYP2D6* e *CYP3A5*. Sendo que as enzimas *CYP3A4* e *CYP3A5* são as mais
4 importantes enzimas metabolizadoras de fármacos (XIE; WOOD; KIM, 2004).

5 O *CYP3A5* é um gene da classe do P450, da Família 3, Subfamília A, Membro 5. Está
6 localizado no cromossomo 7q22.1 com 502 aminoácidos. O polimorfismo no *CYP3A5*
7 (rs776746) é determinado por um polimorfismo de nucleotídeos único (A>G SNP: 6986) no
8 íntron 3 O *CYP3A5*, o que leva a uma junção incorreta mRNA e proteína não funcional
9 (LAMBDA et al, 2012; SUAREZ-KURTZ et al, 2014).

10 Este estudo teve como objetivo analisar efeitos das variantes polimórficas do gene
11 *CYP3A5* em indivíduos com diagnóstico para aterosclerose e complicações associadas a essa
12 doença.

14 2. METODOLOGIA

15 2.1 Casuística

16 Trata-se de um estudo caso-controle no qual foram coletadas 100 amostras dos
17 indivíduos no período de outubro de 2014 a fevereiro de 2015, do serviço de cardiologia e
18 cirurgia vascular periférica, de uma clínica situada no município de Goiânia-GO. Essa
19 pesquisa foi aprovada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa/Sistema Nacional de
20 Informações Sobre Éticas em Pesquisas envolvendo Seres Humanos CEP/PUC GOIAS.
21 (Número: 35321614.3.0000.0037).

22 O grupo caso foi composto de 50 pacientes com diagnóstico prévio de doença
23 aterosclerótica baseado em exames clínicos e confirmado por métodos de imagem, e 50
24 amostras de indivíduos saudáveis para o grupo controle baseadas nas manifestações clínicas e
25 método de imagem não invasivo (Eco Doppler).

26 Os critérios de inclusão para os pacientes que compõe o grupo caso foram: idade
27 superior a 38 anos, com diagnóstico de aterosclerose que estavam em tratamento
28 medicamentoso e/ou submetidos aos procedimentos vasculares intervencionistas, e que
29 aceitaram responder ao questionário e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.
30 Os exames de imagem usados como métodos de diagnóstico baseados na clínica foram: Eco
31 color Doppler, angiotomografia e/ou angiografia digital, angiotomografia e/ou
32 cineangiocoronariografia.

33 Para o grupo controle os critérios de inclusão foram: idade superior a 38 anos que não
34 apresentaram diagnóstico de doença aterosclerótica baseados em critérios clínicos (anamnese,

1 exames clínicos, ausência de sintomas, sem alterações vasculares periféricas e diagnóstico
2 clínico laboratorial) e/ou exames de imagem não invasivos - Eco color Doppler de carótidas
3 sem evidência de placa ateromatosa e sem espessamento mio-intimal (Complexo mio-
4 intimal < 1 mm) e que aceitaram responder ao questionário e assinaram o termo de
5 consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão para os grupos casos e controle
6 foram pacientes menores de 38 anos.

7

8 **2.2 Extração de DNA genômico**

9 Foram realizadas extrações de DNA genômico do sangue periférico por meio do kit
10 Kaswi® (*Genomic DNA Purification Kit*), no Laboratório do Núcleo de Pesquisas Replicon
11 (NPR) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), conforme recomendações
12 do fabricante.

13 Após extração, as amostras foram submetidas à quantificação no espectrofotômetro
14 NanoVue™ Plus conforme as instruções do fabricante, sendo utilizadas apenas as amostras
15 cujo o resultado da quantificação, em relação a concentração de DNA, foi superior a 5ng/μl.

16

17 **2.3 Reação em Cadeia da Polimerase – PCR**

18 A análise do polimorfismo do gene *CYP3A5* foi realizada por meio da PCR de acordo
19 com o protocolo proposto por Rodrigues et al (2017), utilizando uma sequência nucleotídica
20 de acordo com Ashavaid et al (2010). O protocolo da ciclagem procedeu da seguinte forma:
21 95°C por 5 minutos na primeira etapa de desnaturação, seguido de 30 ciclos de 95°C por 1
22 minuto, 58°C por 1 minuto e 72°C por 1 minuto, e uma extensão final a 72°C por 10 minutos.
23 Como controle positivo foi utilizado o DNA de paciente com a presença confirmada dos
24 polimorfismos do gene *CYP3A5*. Esse polimorfismo (SNP6986), apresenta três possíveis
25 genótipos, sendo selvagem (AA), heterozigoto (AG) e mutante (GG).

26 Os produtos da PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 1,5% corados
27 com brometo de etídio (5mg/mL) sendo visualizado em seguida no Sistema de Vídeo
28 Documentação VDS® (Image Master VD® - Amersham Pharmacia Biotech, EUA). Na
29 tabela I estão relacionadas as sequências nucleotídicas dos primers utilizados no processo de
30 amplificação.

31

32 **2.4 Análise de dados**

33 Os resultados do polimorfismo do gene *CYP3A5* foram tabulados em planilhas do
34 software Excel® (2013). Utilizamos o teste G e ODDS RATIO para analisar a relação entre o

1 polimorfismo e doença aterosclerótica. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente
2 significativo. Estes testes estatísticos foram realizados com o software BioEstat® versão 5.3.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 Este estudo foi realizado com a finalidade de avaliar a associação entre o
6 polimorfismo *CYP3A5* e aterosclerose em um grupo de indivíduos com a patologia e um
7 grupo controle. Quanto à distribuição dos genótipos AA, AG, GG do polimorfismo do gene
8 *CYP3A5* constatou-se 12%, 82% e 6% nos casos e 14%, 84% e 2% na população controle,
9 respectivamente ($p = 0,57$) (Tabela1).

10 **Tabela 1** – Distribuição do Polimorfismo do gene *CYP3A5* nos grupos caso e controle

Genótipos	Caso		Controle		P^a
	n	%	n	%	
AA	6	12	7	14	0,57
AG	41	82	42	84	
GG	3	6	1	2	
Total	50	100	50	100	

12 Teste G

13
14 De acordo com os dados relatados, foi possível observar que na população estudada o
15 genótipo heterozigoto (AG) foi frequente tanto no grupo caso (82%) como no controle (84%).
16 Em um estudo realizado na população do Rio de Janeiro encontrou, assim como o presente
17 estudo, maior frequência do genótipo contendo um alelo polimórfico. Sendo três vezes maior
18 em indivíduos pretos brasileiros (32%) do que em africanos (<10%) e apresentou-se menos
19 comum entre os brasileiros brancos (78%) do que em europeus (>95%) (SUAREZ-KURTZ et
20 al, 2014). Contudo, deve-se questionar a avaliação das frequências das variantes divididas por
21 categoria de raça ou cor como foi feito no trabalho feito por Suarez-kurtz e colaboradores
22 (2014), os quais dividiram a população brasileira em etnias. Uma vez que, no Brasil existe
23 uma grande miscigenação em relação aos outros países, e a classificação se torna mais difícil
24 por ter uma maior diversidade de raças (GOUVÊA, 2017).

25 Lee e colaboradores (2013), verificaram em seus estudos maior frequência do genótipo
26 mutante (GG). A frequência do polimorfismo foi relativamente mais alta nas populações
27 asiáticas (0,255, coreano; 0,344, chinês Han; 0,260, japonês) e baixas em outros grupos
28 étnicos (0,198, Afro-americano; 0,085, europeu-americano). No estudo de Park et al (2012),
29 também verificou-se maior frequência do genótipo mutante em 59,5% (749) dos pacientes,
30 classificados como não expressores do *CYP3A5*, seguido 35,2% (442) para o genótipo AG e

1 5,3% (67) para AA sendo esses caracterizados como pacientes expressores do *CYP3A5*. Esses
2 estudos não corroboraram com nossos resultados.

3 Na análise da variável hábito de fumar verificou-se que 100% dos indivíduos do grupo
4 caso que se declararam como fumantes apresentaram um dos genótipos que continham pelo
5 menos um dos alelos polimórficos, sendo eles AG/GG. No grupo dos indivíduos não
6 fumantes, detectou-se que o genótipo mais frequente foi o AG/GG, 84,5%, enquanto que
7 14,6% dos indivíduos apresentaram o genótipo selvagem AA ($p= 0,11$). No grupo controle,
8 dentre os indivíduos fumantes detectou-se 70% para o AG/GG e 30% para o genótipo AA.
9 Dentre os indivíduos não fumantes a frequência dos genótipos polimórficos AG/GG foi de
10 90% e para o genótipo AA, 10% (OR=3,85, $p= 0,26$) (Tabela 2).

11

12 **Tabela 2** - Análise da variável hábito de fumar com os genótipos do polimorfismo *CYP3A5*
13 nos grupos caso e controle.

Variáveis / Grupos	Fumo				P α	OR	mini	máx.
	Sim		Não					
	n	%	n	%				
Caso								
AA	0	0	6	14,6	0,11	-	-	-
AG/GG	9	100	35	85,4				
Total	9	100	41	100				
Controle								
AA	3	30	4	10	0,26	3,85	0,7	21,15
AG/GG	7	70	36	90				
Total	10	100	40	100				

14 Teste G

15

16 As CYPS são enzimas responsáveis por metabolizar diferentes tipos de xenobióticos
17 como: tabaco, álcool e 50% dos medicamentos prescritos no mundo. O polimorfismo genético
18 codifica determinadas enzimas não funcionais, portanto isso altera o processo de
19 metabolização de compostos que são tóxicos ao organismo como o tabaco (SUAREZ-
20 KURTZ et al, 2014).

21

22 De acordo com Associação Médica Brasileira (2013), a presença de várias doenças
23 causadas pelo tabaco está de algum modo relacionado com fatores como a idade de início do
24 tabagismo, duração e número de cigarros fumados diariamente. Os derivados do tabaco
causam danos à saúde, tanto na forma industrializada de cigarros, cachimbos e rapé, charutos,

1 como o tabaco mascado, o narguilé artesanal ou fumo de corda com palha (PROJETO
2 DIRETRIZES, 2013).

3 Segundo com a literatura, o fumo leva o estreitamento das artérias periféricas,
4 atrapalhando o fluxo sanguíneo provocando um rápido e intenso aumento da inflamação e
5 disfunção na parede que reveste os vasos sanguíneos (endotélio), tal acontecimento é decisivo
6 para desencadear o acidente vascular cerebral e o infarto do miocárdio. As variantes genéticas
7 podem relacionar-se com o fumo causando o aumentando da peroxidação de lipídios,
8 proporcionando assim um grande efeito aterogênico (OLIN,2000; HAYEK et al, 2006;
9 TAYLOR et al, 2007).

10 Quanto ao hábito de ingerir bebida alcoólica associada aos genótipos do *CYP3A5* no
11 grupo de pacientes com aterosclerose, observou-se que os indivíduos que fazem o uso de
12 bebidas alcoólicas apresentaram o genótipo AG/GG com maior frequência totalizado 85,7%
13 enquanto o genótipo AA foi 14,3%. Para o grupo de indivíduos que não bebiam o genótipo
14 AG/GG e AA expressou 88,4% e 11,6% respectivamente (OR=1,26, p=0,67).

15 No grupo controle, os indivíduos que ingeriam bebidas alcoólicas 83,3% (10/12) para
16 o genótipo AG/GG e 16,7% (2/12) para o genótipo AA. Entre indivíduos que não faziam o
17 uso de bebidas alcoólicas o genótipo AG/GG se destacou com 86,8% (33/38) em relação ao
18 genótipo AA com 13,2% (5/38) (OR=1,32, p=0,86) (Tabela 3).

19

20 **Tabela 3** – Comparação da variável hábito de ingerir bebida alcoólica com os genótipos do
21 polimorfismo *CYP3A5* nos grupos caso e controle.

Variáveis / Grupos	Bebida Alcoólica							
	Sim		Não		P α	OR	mini	máx.
	n	%	n	%				
Caso								
AA	1	14,3	5	11,6	0,67	1,26	0,12	12,80
AG/GG	6	85,7	38	88,4				
Total	7	100	43	100				
Controle								
AA	2	16,7	5	13,2	0,26	1,32	0,22	7,87
AG/GG	10	83,3	33	86,8				
Total	12	100	48	100				

22 Teste G

23

O consumo de bebidas alcoólicas é bastante variado nos grupos populacionais, afeta praticamente todos os órgãos do organismo e está relacionado a mais de 60 doenças, incluído a aterosclerose. O efeito do consumo de bebidas alcoólicas sobre a incidência de doenças aterotrombóticas está relacionada a outros fatores de risco, os quais dificultam a compreensão do seu efeito no desenvolvimento da doença, seja ele benéfico ou deletério (FOPPA et al, 2001; DAMIANI; GAGLIARDI; SCAFF, 2004; SOUSA, et al, 2009).

Contudo, sabe-se que os xenobióticos são metabolizados por um complexo enzimático composto por enzimas divididas em duas fases. As enzimas da família CYP participam da fase I e estão diretamente relacionadas ao processo de ativação de grande parte dos xenobióticos. A fase II, engloba os processos de transformação dos xenobióticos em produtos hidrossolúveis pela ação das enzimas glutationa-S-transferase (GST) e N-acetil-transferase (NAT). Assim, polimorfismos de um ou mais genes que codificam estas enzimas podem inibir a capacidade de inativação de compostos tóxicos como o etanol influenciando na susceptibilidade a aterosclerose (FILHO, GATTÁS, 2001; COSTA; OLIVEIRA; PIMENTA, 2004; SOUSA, et al, 2009).

Tabela 4 - Distribuição do polimorfismo *CYP3A5* em relação ao sexo nos grupos caso e controle.

Genótipo	Sexo				<i>P</i> ^a
	Feminino		Masculino		
	N	%	n	%	
Caso					
AA	1	3,5	5	23	0,03
AG/GG	27	96,5	17	77	
Total	28	100	22	100	
Controle					
AA	4	16	3	12	0,68
AG/GG	21	84	22	88	
Total	25	100	25	100	

Teste G

A avaliação da distribuição do polimorfismo *CYP3A5* em relação ao sexo no grupo caso demonstrou significativa para o genótipo AG/GG no sexo feminino 96,5%, sendo que para o sexo masculino a frequência foi de 77%. Enquanto que o genótipo AA nesses mesmos grupos a frequência encontrada foi de 3,5% e 23% ($p=0,03$), respectivamente. No grupo controle para o sexo feminino, detectou-se que o genótipo AG/GG apresentou 84% e AA

1 16%, Para o sexo masculino, o valor encontrado do genótipo AG/GG foi 88%, sendo o
2 genótipo AA com 12% ($p=0.68$). (Tabela 4).

3 Ao analisar um grupo de 202 indivíduos em tratamento com atorvastatina ou
4 rosuvastatina, com idade média de 63 anos, Ramakumari et al (2018) não encontraram
5 diferenças significativas para polimorfismo do *CYP3A5* entre os participantes do sexo
6 feminino e masculino. Diferentemente dos nossos resultados, ao analisarmos o polimorfismo
7 e o sexo nos grupos caso e controle, foi encontrada associação do genótipo contendo pelo
8 menos um alelo polimórfico e o sexo feminino no grupo de indivíduos diagnosticados com a
9 patologia em questão ($p=0,03$).

10 A literatura demonstra que as mulheres que entram na menopausa sofrem uma perda
11 de função ovariana, ou seja, uma deficiência de hormônios esteróides sexuais, pois a ação do
12 estrogênio sobre o sistema cardiovascular eleva o colesterol HDL, levando ao estreitamento
13 das artérias, ocasionando doenças cardiovasculares como aterosclerose. Já o estrogênio
14 natural impede o acúmulo de colesterol nas artérias, assim diminuindo a chance de
15 desenvolver a esta doença (PEDROSA et al, 2009; SIMÕES et al, 2013).

16 17 **4. CONCLUSÃO**

18 Foi encontrada no presente estudo, associação entre o polimorfismo AG/GG com o
19 sexo feminino no grupo de indivíduos com aterosclerose, demonstrando que a presença de
20 pelo menos um alelo polimórfico pode contribuir no desenvolvimento dessa doença.

21 Poucos são os estudos brasileiros existentes avaliando as variantes de maior impacto
22 do metabolismo como *CYP3A5* e aterosclerose. Portanto, é de grande importância estudos
23 envolvendo essas temáticas, uma vez que, seu desenvolvimento está associado a vários fatores
24 de riscos dentre eles o componente genético. Observamos também a necessidade de estudos
25 para avaliar o papel do polimorfismo genético nos efeitos sobre a saúde, além de compreender
26 as frequências destes nas diferentes populações humanas.

27 28 **5. AGRADECIMENTOS**

29 Agradecemos a Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Brasil (Replicon / Prope /
30 MGene / FAPEG / CNPq) juntamente com a Faculdade Evangélica de Ceres por terem
31 contribuído e apoiado essa pesquisa.

32 33 **6. REFERÊNCIAS** 34

- 1 ASHAVAID, T et al. Effect of gene polymorphisms on the levels of calcineurin inhibitors in
2 Indian renal transplant recipients. **Indian Journal of Nephrology.**, v. 20, n. 3, p. 146-51,
3 2010.
4
5
- 6 BIROS, E.; KARAN, M.; GOLLEDGE, J. Genetic Variation and atherosclerosis.
7 **CurrentGenomics.**,v.9, n.1, p.29-42, 2008.
8
9
- 10 BOURBON, M. Factores Genéticos e a Doença Cardiovascular. **Rev. Port. Cardiol.**, v.27,
11 p.1559-1563, 2008.
12
13
- 14 CARAPETO, C.; MONTANARI, F.; PINELA, L. M. Alimentação e aterosclerose: um artigo
15 informativo. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo,
16 v.11, n.69, p.755-763, 2017.
17
18
- 19 CARVALHO, A.C.A et al. Desenvolvimento de Placas de ateroma em pacientes diabéticos e
20 hipertensos. **R. Ci. Méd. Biol.**, Salvador, v.9, n.1, p.73-77, 2010.
21
22
- 23 COSTA, E.M.M.B.; OLIVEIRA, V.; PIMENTA, F.C. Citocromos P450 e Biotransformação
24 Microbiota. **Revista de Patologia Tropical.**, v.33, n.1, p.21-31, 2004.
25
26
- 27 DAMIANI, I.T.; GAGLIARDI, R.J.; SCAFF, M. Influência do Etanol das Bebidas Alcoólicas
28 na Aterosclerose em Artérias Carótidas Extracranianas. **Arq Neuropsiquiatr.**, v.62, n.4,
29 p.1022-1026, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083472>> Acesso
30 em: 13 nov. 2018.
31
32
- 33 FILHO, V.W.; GATTÁS, G.J.F. Biomarcadores moleculares em câncer: implicações para a
34 pesquisa epidemiológica e a saúde pública. **Cad. Saúde Pública.**, Rio de Janeiro, v.17, n.3,
35 p.467-480, 2001.
36
37
- 38 FLAUZINO, T. Polimorfismos genéticos associados ao metabolismo lipídico envolvidos na
39 fisiopatologia do acidente vascular encefálico isquêmico. **Semina: Ciências Biológicas e da**
40 **Saúde, Londrina.**, v.35, n.2, p.163-180, 2014.
41
42
- 43 FOPPA, M.; FUCHS, F.D.; DUNCAN, B.B. Álcool e Doença Aterosclerótica. **Arq Bras**
44 **Cardiol.**, v.76, n.2, p.165-170, 2001.
45
46
- 47 FREITAS, R.G.A et al, APOE and LDLR Gene PolymorphismsandDyslipidemiaTracking.
48 Rio de Janeiro Study. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.104, n.6, p.1-7, 2015.
49
50

1 GONÇALVES, L.M. A procura dos preditores genéticos da doença coronária: A saga
2 continua. **Rev. Port. Cardiol.**, v.30, n.06, p.593-598, 2011.

3
4
5 GOUVÊA, J.B. O que há por trás do discurso da harmonia racial no país da miscigenação?.
6 **Revista de Estudos Organizacionais e Sociedade.**, v.4, n.10, p.915-955, 2017.

7
8
9 HAYEK, T et al. A common variant in the glutathione S transferase gene is associated with
10 elevated markers of inflammation and lipid peroxidation in subjects with diabetes mellitus.
11 **Atherosclerosis.**, v.184, n.2, p.404-12, 2006.

12
13
14 KOLOVOU, V.; KOLOVOU, G. The influence of gene polymorphisms on evolution of
15 atherosclerosis. **Health Science Journal.**, v.8, n.1, 2014.

16
17
18 KOSKINAS, K.C et al .Synergistic Effect of Local Endothelial Shear Stress and Systemic
19 Hypercolesterolemia on Coronary Atherosclerotic Plaque Progression and Composition in
20 Pigs. **Int J Cardiol.**, v.169, n.6, p.394-401, 2014.

21
22
23 LAMBA, J. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5.
24 **Pharmacogenet Genomics.**, v.22, n.7, p.555-558, 2012.

25
26
27 LEE, J.S et al. Screening of Genetic Polymorphisms of *CYP3A4* and *CYP3A5* genes. **Korean**
28 **J Physiolpharmacol.**, v.17, p.479-484, 2013.

29
30
31 LENNERNAS, H. Clinical Pharmacokinetics of Atorvastatin. **ClinicalPharmacoknet.**, v.42,
32 n.13, p.1141-1160, 2003.

33
34
35 MARTELLI, A. Aspectos Fisiopatológico da aterosclerose e a atividade física regular como
36 método não farmacológico no seu controle. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano.**,
37 v.2, n.1, p.41-52, 2014.

38
39
40 MOTTA, N. A.V et al. Inflamação e Aterosclerose: Novos Biomarcadores e Perspectivas
41 Terapêuticas. **Rev. Bras. Cardiol.**, Niterói, v.26, n.5, p.390-399, 2013.

42
43
44 OLIN, J.W. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). **N Engl J Med.**, n.343, v.12
45 p.864-869, 2000.

46
47
48 PAIXÃO, C.S et al. Polimorfismos Genéticos da Família Citocromo P450 e o Câncer.
49 **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde.**, v.3, n.01, p.118-133, 2016.

50

1
2 PARK, K.W et al. Amlodipine, clopidogrel and CYP3A5 genetic variability: effects on
3 platelet reactivity and clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. **Heart.**,
4 v.98, p.1366-1372, 2012.

5
6
7 PEDROSA, D.F et al. Efeito Benefícios do Estrogênio no Sistema Cardiovascular.
8 **Perspectivas online.**, v.3, n.12, p.190-196, Disponível em:
9 <<http://132.248.9.34/hevila/Perspectivasonline/2009/vol3/no12/14.pdf>> Acesso em: 14 nov.
10 2018.

11
12
13 PROJETO DIRETRIZES: **Evidências Científicas Sobre Tabagismo para Subsídio ao**
14 **Poder Judiciário Associação Médica Brasileira**; Associação Médica Brasileira; Instituto
15 Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Aliança de Controle do Tabagismo. Rio de
16 Janeiro; Associação Médica Brasileira; 2013.

17
18
19 RABELO, L.M et al. Fatores de risco para doenças aterosclerótica na adolescência. **Jornal de**
20 **Pediatria.**, Porto Alegre, v.77, n.2, p.S155-163, 2001.

21
22
23 RAMAKUMARI, N et al, Impact of pharmacogenetics on statin-induced myopathy in South-
24 Indian subjects. **Indian Heart Journal.**, p.1-6, 2018.

25
26
27 RODRIGUES, D. A et al. *GSTM1* polymorphism in patients with clinical manifestations of
28 atherosclerosis. **Genetics and Molecular Research**, v.16, n.1 p.1-9, 2017.

29
30
31 SILVA, P. C; TORRES, F. Hipercolesterolemia e o desenvolvimento da aterosclerose:
32 revisão de literatura. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente.**,
33 Ariquemes, v.6, n.1, p.48-58, 2015.

34
35
36 SIMÕES, R.S et al. Incidência de doenças cardiovasculares e estrogênios na pós-menopausa.
37 **Grupo Editorial MOREIRA JR.**, v.72, n.2, p.166-170, 2013.

38
39
40 SOUSA, F.F.A et al. Pessoas em recuperação do alcoolismo: avaliação dos fatores de risco
41 cardiovasculares. **Revista Eletrônica Saúde Metal Álcool e Drogas.**, Ribeirão Preto, v.5,
42 n.2, 2009.

43
44
45 SUAREZ-KURTZ, G et al. Global Pharmacogenomics: Distribution of CYP3A5
46 Polymorphisms and Phenoty in the Brazilion Population. **PLOS ONE.**, v.9, n.1, 2014.

47
48
49 TAYLOR, R.; NAJAFI, F.; DOBSON, A. Meta-analysis of studies of passive smoking and
50 lung cancer: effects of study type and continent. **Int J Epidemiol.**, v.36, n.5, p.1048-59. 2007.

1

2

3 XIE, H.G.; WOOD, A.J.; KIM, R.B. Genetic variability in CYP3A5 and its possible
4 consequences. **Pharmacogenomic.**, v.5, n.3, p.243-272, 2004.