

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia

*Transportadores de Membrana e sua Influência nos Processos
de Absorção e Disposição de Fármacos*

Simoni Bergmann Martins

Porto Alegre, 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia

*Transportadores de Membrana e sua Influência nos Processos
de Absorção e Disposição de Fármacos*

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia para obtenção do grau de
farmacêutico na Universidade Federal do
Rio Grande do Sul

Simoni Bergmann Martins

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Teresa Dalla Costa

Porto Alegre, 2011

Resumo

Desde a identificação da glicoproteína-P (P-gp), há 37 anos, muitas pesquisas foram realizadas sobre transportadores de membrana. Hoje, centenas de proteínas já foram localizadas, caracterizadas e testadas quanto à afinidade por seus substratos endógenos e xenobióticos. Atualmente, sabe-se que alguns fatores como polimorfismo genético, doenças ou outros determinantes são capazes de mudar a expressão de transportadores, alterando sua atividade de influxo ou efluxo. Além disso, alguns alimentos e fármacos inibem ou induzem a atividade de translocação através da membrana. Quando a função do transportador é aumentada ou diminuída, principalmente daqueles transportadores localizados em órgãos como fígado, rins, intestino e barreira hematoencefálica, processos como absorção e disposição de fármacos são modificados. Isto pode gerar como conseqüências efeitos tóxicos ou diminuição da eficácia. Transportadores também são determinantes no desenvolvimento de novos fármacos, permitindo direcionar as vias de eliminação e distribuição, aproximando, assim, o fármaco do objetivo ideal de prevenir, aliviar ou curar doenças sem causar efeitos adversos. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre os transportadores de membrana que alteram de modo clinicamente relevante os parâmetros farmacocinéticos e assim influenciam na terapia farmacológica visando descrever sua localização, substratos, inibidores e estudos relevantes para a farmacoterapia.

Palavras-chave: Transportadores de membrana de influxo, transportadores de membrana de efluxo, OATP, OAT, OCT, BCRP, BSEP, P-gp, ABC.

Abstract

Since the identification of P-glycoprotein (P-gp), 37 years ago, much research has been done on membrane transporters. Today hundreds of proteins have been detected, characterized and tested for their affinity for endogenous substrates and xenobiotics. Currently it is known that some factors such as genetic polymorphism, disease or other determinants may change the expression of the transporters and alter their influx or efflux activities. Furthermore, certain foods and drugs can inhibit or induce the activity of translocation across the membrane. When the function of the carrier is increased or decreased, especially by those transporters located in organs such as liver, kidney, intestine and blood brain barrier, processes such as absorption and disposition of drugs can be modified. This can lead to toxic effects or reduction of efficacy. Carriers are also important determinants in the development of new drugs, allowing to direct the process of elimination and distribution, bringing the drug closer to its ideal purpose of preventing or curing diseases without causing adverse effects. In this context, the objective of this study is to review the literature on membrane transporters that influence pharmacokinetics on a clinically relevant matter viewing the description of their body distribution, substrates, inhibitors and examples of clinically relevant studies.

Key-words: membrane influx transporters, membrane efflux transporters, OATP, OAT, OCT, BCRP, BSEP, P-gp, ABC.

Lista de Abreviaturas e Siglas

ABC	<i>ATP Binding Cassete</i>
ABCA	Família A de Transportadores ABC
ABCG	Família G de Transportadores ABC
ADP	Adenosina Difosfato
AIA	Asma Induzida pela Aspirina
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AINE	Antiinflamatórios Não Esteróides
AO	Ânions Orgânicos
ASC	Área Sob a Curva de Concentração Plasmática por Tempo
ATA	Indivíduos Tolerantes à Aspirina
ATP	Adenosina Trifosfato
BCRP	Proteína de Resistência ao Câncer da Mama
BHE	Barreira Hematoencefálica
BSEP	Bomba Exportadora de Sais Biliares
cAMP	Adenosina 3', 5' – Monofosfato Cíclico
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
cGMP	Guanosina 3', 5' – Monofosfato Cíclico
CYP3A4	Citocromo P-450 3A4
DC	Dicarboxilatos
DIA	<i>Drug Information Association</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLIPT	Transportador Putativo Orgânico
IC ₅₀	Concentração na qual ocorre uma inibição de 50% do transportador
JE's	Junções Estreitas
LAT1	Transportador de Aminoácido-L
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
MATE1	Proteína de Extrusão de Fármacos e Toxinas 1
MATE2	Proteína de Extrusão de Fármacos e Toxinas 2
MC	Monocarboxilatos
MDR1	Receptor de Resistência a Múltiplos Fármacos 1
MDR3	Receptor de Resistência a Múltiplos Fármacos 3
MFS	Transportadores Facilitadores Principais

MPP	1-metil-4-fenil-piridina
MRP2	Proteína de Resistência a Múltiplos Fármacos 2
MRP4	Proteína de Resistência a Múltiplos Fármacos 4
MRP6	Proteína de Resistência a Múltiplos Fármacos 6
MXR	Fator de Resistência à Mitoxantrona
NTCP	Polipeptídio Co-Transportador de Na ⁺ /Taurocolato
OAT	Transportador de Ânions Orgânicos
OAT1	Transportador de Ânions Orgânicos 1
OAT2	Transportador de Ânions Orgânicos 2
OAT3	Transportador de Ânions Orgânicos 3
OAT4	Transportador de Ânions Orgânicos 4
OATP	Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos
OATP1	Família 1 de Polipeptídios Transportadores de Ânions Orgânicos
OATP6	Família 6 de Polipeptídios Transportadores de Ânions Orgânicos
OATP1A2	Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos 1A2
OATP1B1	Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos 1B1
OATP1B3	Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos 1B3
OATP2B1	Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos 2B1
OATP4C1	Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos 4C1
OATPM1	Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos M1
OCT	Transportador de Cátions Orgânicos
OCT1	Transportador de Cátions Orgânicos 1
OCT2	Transportador de Cátions Orgânicos 2
OCT3	Transportador de Cátions Orgânicos 3
OCTN	Transportador de Carnitina
PAH	p-Aminohipurato
PC	Plexo Coróide
PEPT1	Oligopeptídio Transportador 1
PEPT2	Oligopeptídio Transportador 2
PFIC2	Colestase Intra-Hepática Progressiva Familiar Tipo 2
PGE1	Prostaglandina E ₁
PGE2	Prostaglandina E ₂
P-gp	Glicoproteína-P
pH	Potencial Hidrogênio Iônico

pKa	Constante de Dissociação Ácida
PMAT	Transportador de Monoamina da Membrana Plasmática
PPAR γ	Receptor γ Ativado por Proliferadores de Peroxissomos
SLC	<i>Solute Carrier</i>
SLCO	<i>Organic Solute Carrier</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SP-gp	Glicoproteína-P Irmã
TEA	Tetraetilamônio
URAT1	Transportador de Ácido Úrico 1
<i>SLC21</i>	Família de Número 21 do Gene <i>SLC</i>
<i>SLCO1B1</i> *1A	Variante 1A do Gene <i>SLC1B1</i>
<i>SLCO1B1</i> *1B	Variante 1B do Gene <i>SLC1B1</i>
<i>SLCO1B1</i> *5	Variante 5 do Gene <i>SLC1B1</i>
<i>SLCO1B1</i> *15	Variante 15 do Gene <i>SLC1B1</i>

Sumário

1. INTRODUÇÃO	8
2. AS SUPERFAMÍLIAS DE TRANSPORTADORES	12
3. TRANSPORTADORES DE INFLUXO	
3.1. OATP - Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos.....	19
3.2. OAT - Transportador de Ânions Orgânicos.....	23
3.3. OCT - Transportador de Cátions Orgânicos.....	26
4. TRANSPORTADORES DE EFLUXO	
4.1. BCRP – Proteína de Resistência ao Câncer da Mama	30
4.2. BSEP - Bomba Exportadora de Sais Biliares (glicoproteína-p irmã).....	34
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
6. REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

Em agosto de 1974 Peterson, O'Neil e Biedler observaram, estudando *in vitro* uma sublinhagem celular tumoral de hamster chinês resistente à actinomicina D, que a resistência ao antimicrobiano não poderia ser explicada apenas por sua rápida absorção e eliminação intracelular. Células parentais sensíveis ao antimicrobiano expostas a concentrações constantes entre 2 e 5 µg/mL levavam cerca de 3 horas para captar o fármaco enquanto a sublinhagem resistente, mesmo exposta a concentrações de 20 µg/mL, captava uma quantidade extremamente pequena de actinomicina D. Os experimentos para avaliar a taxa de excreção, utilizando actinomicina D marcada com trítio revelaram que essa também era mais lenta nas células resistentes. Os autores observaram ainda que, nas células resistentes, o fármaco não era biotransformado em seus metabólitos mais hidrofílicos e menos tóxicos. Além disso, foram observadas modificações morfológicas na superfície celular da sublinhagem resistente que não ocorriam na sublinhagem sensível ao fármaco, que conduziam a um aumento da adesividade celular com um aparente aumento de interação célula-célula e da aderência célula-substrato. A resistência observada para actinomicina D, também ocorria com puomicina, daunomicina, vinblastina e outros fármacos. Os autores concluíram que o mecanismo de resistência estava relacionado à diminuição da permeabilidade do fármaco na membrana celular, que comprometia a absorção. A modificação nos constituintes da superfície celular e o aumento da aderência da membrana ao substrato, de alguma forma, contribuíam para a formação de uma barreira de permeabilidade na membrana (PETERSON; O'NEIL e BIEDLER, 1974).

Em 1976 Ling e Juliano, observaram que uma glicoproteína da superfície celular reduzia a taxa de permeação de alguns fármacos e que tal mecanismo poderia conferir resistência cruzada a uma ampla gama de fármacos. Como a glicoproteína parecia única para células mutantes, exibindo permeabilidade alterada para fármacos, designaram-na de glicoproteína-P (P-gp) (LING e JULIANO, 1976).

A P-gp foi o primeiro transportador de efluxo identificado, tendo como substratos, além de substâncias endógenas, fármacos, toxinas e outras substâncias xenobióticas (GIACOMINI e SUGIYAMA, 2011). Ela tem como função prevenir o acúmulo de substratos estereoespecíficos dentro da célula, contribuindo como

mecanismo de defesa contra substâncias estranhas em órgãos como cérebro, placenta, intestino, rins e fígado (CASCORBI, 2011). Em resposta a um estímulo farmacológico, por exemplo, o organismo pode aumentar a expressão gênica desse transportador, aumentando o efluxo do fármaco transportado para o espaço extracelular, caracterizando a resistência ao fármaco (NELSON e COX, 2006).

Ainda na década de 1970, observou-se que a co-administração oral de digoxina e verapamil elevava os níveis plasmáticos de digoxina, assim como os efeitos tóxicos causados por esse glicosídeo cardiotônico¹. A interação permaneceu sem explicação por algum tempo. Atualmente sabe-se que a digoxina é substrato da P-gp e que o verapamil é capaz de inibir o mecanismo de efluxo dessa proteína no intestino (GIACOMINI e SUGIYAMA, 2011). Desse modo, a associação verapamil/digoxina resulta em aumento da biodisponibilidade da digoxina, podendo elevar os níveis plasmáticos desse fármaco para patamares tóxicos (FUNAKOSHI et al., 2003).

Desde a identificação da P-gp, inúmeras pesquisas relacionadas a transportadores de membrana têm sido conduzidas (GIACOMINI et al., 2010; FROMM e KIM, 2011). Descobriu-se não apenas que o efluxo de fármacos mediado por transportadores confere resistência a antineoplásicos, mas também a antibióticos, antivirais e anticonvulsivantes (GIACOMINI e SUGIYAMA, 2011). Atualmente sabe-se que, além dos transportadores de efluxo, que bombeiam seus substratos para fora das células, existem transportadores de influxo, que aumentam a penetração celular de seus substratos, e que ambos podem ser inibidos ou estimulados por outros fármacos ou por condições patológicas (TRAUNER e BOYER, 2003; DAVIT-SPRAUL et al., 2009; MASEREEUW e RUSSEL, 2010; STIEGER, 2010; KÖNIG, 2011). Nesse contexto, as interações entre fármacos e entre fármacos e alimentos podem ser mais bem compreendidas. O polimorfismo genético de determinados transportadores de membrana permitiu elucidar a causa de várias doenças, a variabilidade interindividual à resposta farmacológica e muitos efeitos adversos de medicamentos antes não esclarecidos (GIACOMINI et al., 2010; MANDERY et al., 2010), pois se entendeu o importante papel desses transportadores na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de alguns fármacos (SHUGARTS e BENET, 2009; GIACOMINI et al., 2010; GIACOMINI e SUGIYAMA, 2011).

¹ (LEAHEY, E. B. JR., 1978 *apud* GLAESER, H., 2011: 290)

Durante o processo de desenvolvimento de novos fármacos o conhecimento da função e localização dos transportadores, além da especificidade dos seus substratos, pode ajudar no planejamento de medicamentos com distribuição mais direcionada, reduzindo a penetração do fármaco para órgãos que não sejam o seu alvo, e evitando, assim, efeitos adversos. Além disso, o conhecimento dos transportadores pode permitir um melhor controle sobre os processos de eliminação. Transportadores que são especificamente e até exclusivamente expressos no fígado ou nos rins são priorizados como alvos no desenvolvimento de novos fármacos, direcionando desse modo a via de eliminação preferencial dos mesmos. A biodisponibilidade é outro fator importante que também pode ser manipulado mediante informações sobre a afinidade do candidato a fármaco para os transportadores de membrana do trato gastrointestinal. Estudos *in vitro* com transportadores permitem também prever possíveis interações medicamentosas em estágios iniciais de desenvolvimento de novos fármacos, possibilitando a previsão de interações medicamentosas passíveis de ocorrer entre fármacos em desenvolvimento e fármacos já disponíveis no mercado. Desse modo, estudos pré-clínicos podem direcionar a investigação clínica visando à segurança do tratamento com o novo medicamento (MIZUNO et al., 2003).

Fatores como polimorfismo genético, interações medicamentosas mediadas por transportadores, interação alimento-transportador e algumas patologias são capazes de alterar a atividade da proteína transportadora e, dessa forma, parâmetros farmacocinéticos como volume de distribuição, meia-vida, área sob a curva e depuração serão modificados (GROVER e BENET, 2009).

Nem todos transportadores de membrana, no entanto, alteram parâmetros farmacocinéticos. Os transportadores localizados principalmente em órgãos como fígado, rins, intestinos e barreira hematoencefálica potencialmente influenciam na cinética de transporte de fármacos (GIACOMINI e SUGIYAMA, 2011).

Em 2010 cientistas da indústria farmacêutica, da academia e das agências regulatórias, especializados em transporte de fármacos e farmacocinética, fundaram o Consórcio Internacional de Transportadores (*Internacional Transporter Consortium*), co-patrocinado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *Drug Information Association* (DIA). Esse grupo identificou, entre os transportadores de membrana conhecidos até o momento, aqueles que são clinicamente mais

importantes para absorção e disposição de fármacos, bem como os que estão envolvidos em interações medicamentosas (GIACOMINI et al., 2010).

Segundo o Consórcio, as superfamílias de transportadores ABC (*ATP binding cassette*) e SLC (*Solute Carrier*) são as que reúnem os transportadores que mais alteram os parâmetros de absorção e disposição de fármacos no organismo. Considerando a importância do conhecimento dos transportadores de influxo e efluxo tanto na pesquisa de novos fármacos como na utilização clínica dos mesmos, esse trabalho tem como objetivo revisar a literatura sobre transportadores de fármacos eleitos como mais importantes clinicamente: Polipeptídios Transportadores de Ânions Orgânicos (OATP), Transportadores de Ânions Orgânicos (OAT), Transportadores de Cátions Orgânicos (OCT) e Proteína de Resistência ao Câncer de Mama (BCRP). Além desses, a Bomba Exportadora de Sais Biliares (BSEP), que foi incluída como uma das 19 proteínas mais importantes na mesma revisão, também será apresentada.

O Consórcio Internacional de Transportadores definiu os seguintes como principais transportadores que alteram os parâmetros farmacocinéticos de fármacos: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, BCRP e MDR1, embora outros 12 transportadores também sejam citados como importantes para a disposição e excreção de fármacos, apresentando polimorfismos genéticos e interações clinicamente relevantes como a Bomba Exportadora de Sais Biliares (BSEP).

Na presente revisão, glicoproteína-P (MDR1) será brevemente citada, pois é amplamente revisada na literatura, sendo substituída pela BSEP, no intuito de mostrar que, mesmo a alteração da atividade de um transportador de menor impacto na cinética de transporte, pode causar danos significativos ao organismo. Desse modo, serão discutidas as subfamílias OAT e OCT e a superfamília OATP, incluindo seus transportadores considerados mais relevantes, além da BCRP.

Para uma revisão mais abrangente sobre a P-gp recomenda-se buscar os seguintes artigos: Kwan e Brodie (2005), Hennessy e Spiers (2007), Sheps e Ling (2007), Ni e Mao (2011), Mruk' ; Su e CHENG (2011).

Para esta revisão foram acessados artigos na base de dados *Web of Science* a partir de 1990 buscando as palavras chave *bile salt export pump and drugs*, *bile salt export pump*, *OATP - organic anion transporting peptide and drugs*, *OATP - organic anion transporting peptide*, *OCT - organic cation transporter and drugs*, *OCT - organic cation transporter*, *OAT - organic anion transporter and drugs* e *BCRP -*

breast cancer resistant protein. Foram selecionados artigos de acesso gratuito no Portal de Periódicos da CAPES que contivessem informações sobre caracterização e localização dos transportadores, seus substratos, polimorfismos genéticos e interações farmacocinéticas de relevância clínica.

2. SUPERFAMÍLIAS DE TRANSPORTADORES

As superfamílias de transportadores são classificadas de acordo com sua homologia estrutural, especificidade de substrato, fonte de energia utilizada para o transporte através da membrana celular e função fisiológica. As superfamílias de transportadores de membrana são: ABC (*ATP binding cassette*), SLC (*Solute Carrier*) e SLCO (*Organic Solute Carrier*).

Os substratos dos membros da superfamília SLC são tipicamente ânions orgânicos, cátions e zwitterions. Em geral esses transportadores utilizam como fonte de energia o gradiente quimiosmótico formado pela translocação de íons através da membrana para realizar o influxo de substrato para dentro da célula (SHUGARTS e BENET, 2009).

Fazem parte da superfamília SLC pelo menos 48 famílias de transportadores (SLC1 - SLC48) com pelo menos 360 membros já identificados (KÖNIG, 2011).

A família SLCO, antigamente chamada de SLC21, corresponde aos transportadores OATP (Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos) e, atualmente, é classificada como uma superfamília subdividida em 6 famílias (OATP1 - OATP6). Os transportadores da família OATP devem ter pelo menos 40% de homologia estrutural, enquanto que as subfamílias precisam apresentar pelo menos 60% de aminoácidos idênticos (SEKINE, MIYASAKI e ENDOU, 2006).

A superfamília de transportadores ABC obtém energia da hidrólise do ATP. A maioria dos transportadores ABC age como bombas, sendo que alguns membros dessa superfamília agem como canais. Seus substratos endógenos podem ser aminoácidos, peptídeos, proteínas, íons metálicos, vários lipídios, sais biliares e muitos outros compostos hidrofóbicos. Fármacos e outras substâncias xenobióticas também podem servir como substratos, sendo bombeados para fora da célula contra um gradiente de concentração (NELSON E COX, 2006).

Segundo Giacomini e Sugiyama (2011), existem 49 genes conhecidos para proteínas ABC que podem ser agrupados em 7 subclasses ou famílias (ABCA a ABCG), sendo que 14 deles são associados a diversas doenças. Embora sejam observadas diferenças em suas funções, especificidade por substrato, mecanismo molecular, localização *in vivo*, elas compartilham um alto grau de homologia estrutural (GRANDJEAN-FORESTIER et al., 2009).

Membros das três superfamílias são capazes de agir como carreadores. Os carreadores ligam-se a solutos de forma estéreo-específica, catalisam o transporte com velocidade menor que a da difusão livre e podem ser saturados (NELSON E COX, 2006). Na Figura 1 está apresentado um desenho esquemático com a descrição dos mecanismos de transportes utilizados pelos transportadores de membrana.

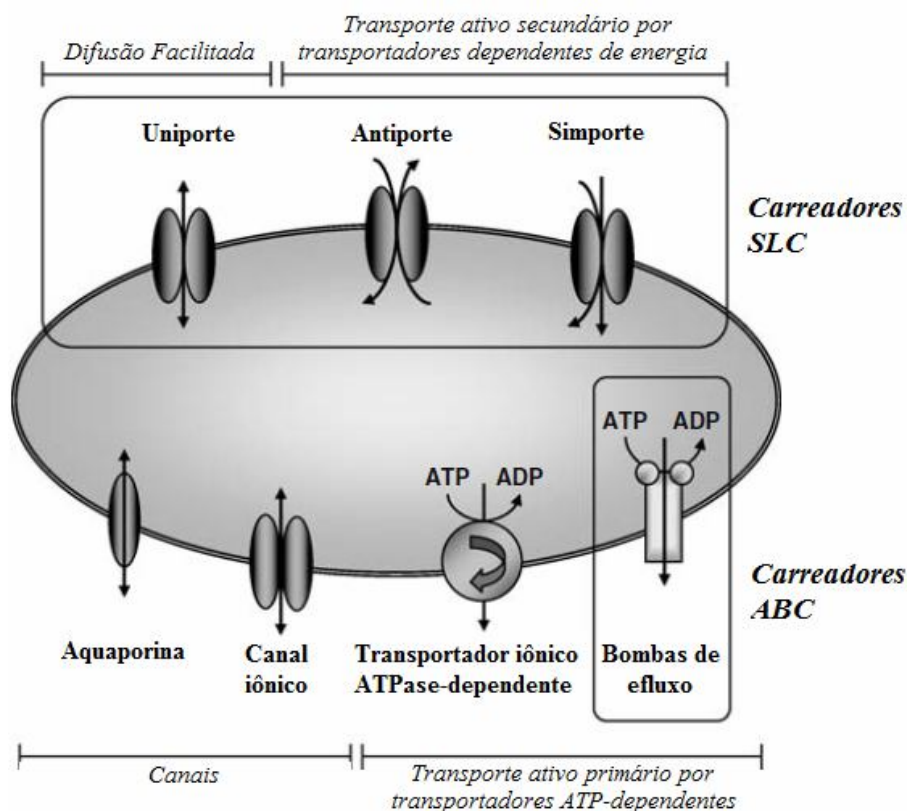


Figura 1: Mecanismos de transporte utilizados pelas superfamílias ABC e SLC. ATP: adenosina trifosfato; ADP: adenosina difosfato. (Traduzido de PETZINGER, E.; GEYER, J. Drug transporters in pharmacokinetics. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 372, p. 465-75, 2006). (A utilização da figura foi gentilmente permitida por Springer Science+Business Media).

Transportadores ativos primários, que obtêm energia da hidrólise do ATP, como os pertencentes à superfamília ABC, podem funcionar como carreadores ou como canais, embora os transportadores de fármacos e substâncias xenobióticas sejam carreadores (NELSON E COX, 2006). Por outro lado, membros das superfamílias SLC e SLCO usam uma variedade de sistemas de transporte, sendo que alguns ainda não foram elucidados (SHUGARTS e BENET, 2009): sistema uniporte, que se refere ao movimento de um único substrato pelo transportador; sistema simporte, que se refere ao movimento transmembrana de dois substratos simultaneamente em uma única direção; e sistema antiporte, que se refere ao movimento de dois substratos em direções opostas (DEVLIN, 2007).

Na superfamília SLC existem transportadores ativos primários, que dependem da hidrólise do ATP, transportadores ativos secundários, que dependem de gradiente eletroquímico transmembrânico e de Na⁺ e aqueles que fazem o transporte independentemente de Na⁺, mas a maioria de seus membros depende do gradiente iônico, funcionando como transportadores secundários (SEKINE, CHA e ENDOU, 2000).

Nas Tabelas 1 e 2 estão indicados os transportadores das superfamílias ABC e SLC/SLCO com seus respectivos genes e localizações no organismo.

Tabela 1 - Exemplos de transportadores de membrana de efluxo da família ABC (*ATP-binding cassette*) que apresentam relevância clínica na absorção e disposição de fármacos:

Superfamília de Transportadores ABC			
Gene	Proteína	Nome do Transportador	Localização
<i>ABCB1</i> *	MDR1/P-gp	Receptor de Resistência a Múltiplos Fármacos/Glicoproteína-P	Intestino, rins, fígado, BHE**, glândulas adrenais, cólon, placenta, pâncreas, linfócitos.
<i>ABCB4</i>	MDR3	Receptor de Resistência a Múltiplos Fármacos 3/Bomba Exportadora de Fosfolipídios	Fígado.
<i>ABCB11</i>	BSEP/SP-gp	Bomba Exportadora de Sais Biliares/Glicoproteína-P irmã	Fígado.
<i>ABCC2</i>	MRP2	Proteína de Resistência a Múltiplos Fármacos 2	Intestino, rins, fígado.
<i>ABCC3</i>	MRP3	Proteína de Resistência a Múltiplos Fármacos 3	Fígado.
<i>ABCC4</i>	MRP4	Proteína de Resistência a Múltiplos Fármacos 4	Rins, BHE, fígado.
<i>ABCG2</i> *	BCRP	Proteína de Resistência ao Câncer de Mama	Intestino, fígado, rins, BHE, placenta, glândulas mamárias, células-tronco.

* Indica os transportadores considerados mais importantes para alteração de parâmetros farmacocinéticos segundo o Consórcio Internacional de Transportadores; ** BHE = barreira hematoencefálica; Fonte: Adaptado de GIACOMINI et al., 2010. Dados disponíveis em: <http://www.pharmgkb.org/> e <http://www.pharmacogenetics.ucsf.edu>.

Tabela 2 - Exemplos de transportadores de membrana de influxo das superfamílias SLC (*Solute Carrier*) e SLCO (*Solute Carrier Organic Anion*) que apresentam relevância clínica na absorção e disposição de fármacos:

Superfamília de Transportadores SLC			
Gene	Proteína	Nome do Transportador	Localização
<i>SLC22A6</i> *	OAT1	Transportador de Ânions Orgânicos 1	Rins, músculo esquelético, placenta e BHE**.
<i>SLC22A8</i> *	OAT3	Transportador de Ânions Orgânicos 3	Rins, plexo coróide, BHE e músculo esquelético.
<i>SLC15A1</i>	PEPT1	Oligopeptídio Transportador 1	Intestino e rins
<i>SLC15A2</i>	PEPT2	Oligopeptídio Transportador 2	Rins, plexo coróide e pulmão.
<i>SLC22A1</i>	OCT1	Transportador de Cátions Orgânicos 1	Fígado, intestino, rins, coração, BHE e músculo esquelético.
<i>SLC22A2</i> *	OCT2	Transportador de Cátions Orgânicos 2	Rins, placenta e neurônios.
<i>SLC47A1</i> ***	MATE1	Proteína de Extrusão de Fármacos e Toxinas 1	Rins, fígado, músculo esquelético.
<i>SLC47A2</i> ***	MATE2	Proteína de Extrusão de Fármacos e Toxinas 2	Rins.
Superfamília de Transportadores SLCO			
<i>SLCO1A2</i>	OATP1A2	OATPA - Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos A	Intestino, endotélio de capilares do cérebro, colangiócitos, néfron.
<i>SLCO1B1</i> *	OATP1B1	OATPC - Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos C	Fígado, intestino.
<i>SLCO1B3</i> *	OATP1B3	OATP8 - Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos 8	Fígado
<i>SLCO2B1</i>	OATP2B1	OATPB - Polipeptídio Transportador de Ânions Orgânicos B	Intestino, fígado e BHE.

* Indica os transportadores considerados mais importantes para alteração de parâmetros farmacocinéticos segundo o Consórcio Internacional de Transportadores; ** BHE = barreira hematoencefálica; *** Indica transportadores de efluxo pertencentes à superfamília SLC. Fonte: Adaptado de GIACOMINI et al, 2010 e TAMAI, 2011. Dados disponíveis em: <http://www.pharmgkb.org/> e <http://www.pharmacogenetics.ucsf.edu>.

A complexidade da interação dos diferentes transportadores nos processos de absorção e distribuição de fármacos pode ser vislumbrada quando se observa a multiplicidade de transportadores de influxo e efluxo descritos para o fígado (Figura 2) e rins – túbulos proximal e distal (Figura 3), por exemplo.

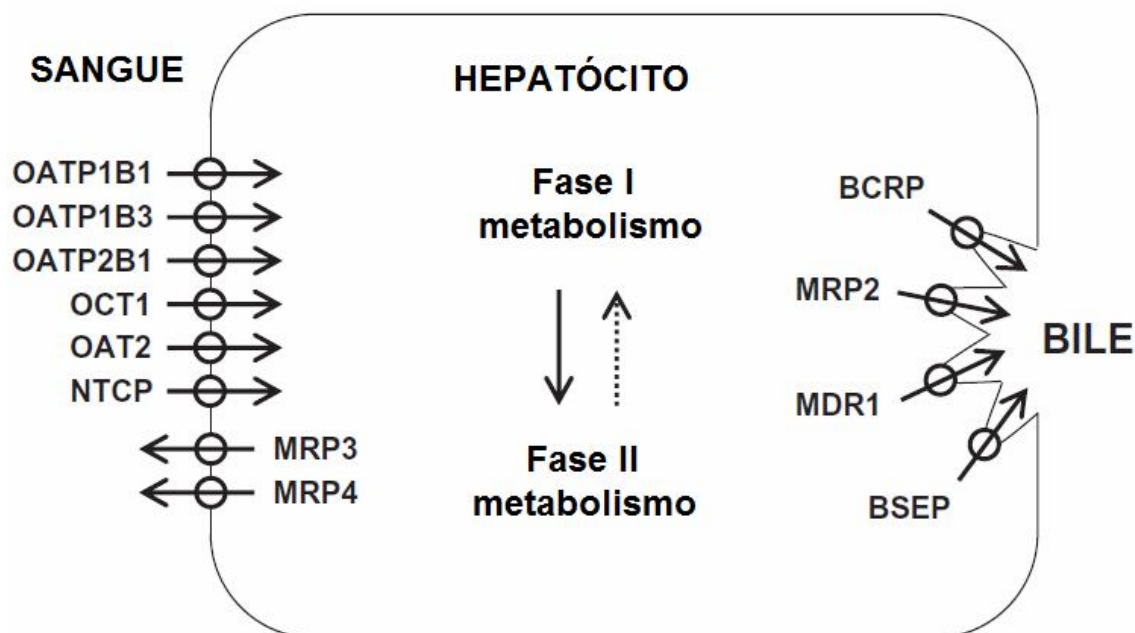


Figura 2: Exemplos de transportadores de influxo e efluxo expressos no fígado. (Traduzido de KALLIOKOSKI, A.; NIEMI, M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. **British Journal of Pharmacology**, v. 158, p. 693 –705, 2009). (A utilização da figura foi gentilmente permitida por John Wiley and Sons).

Na membrana basolateral do hepatócito encontram-se expressos transportadores das famílias OATP (Polipeptídios Transportadores de Ânions Orgânicos), OCT (Transportador de Cátions Orgânicos), OAT (Transportador de Ânions Orgânicos) e NTCP (Polipeptídio Co-Transportador de Na⁺/Taurocolato), que captam da circulação porta-hepática para o fígado seus substratos específicos. Ainda neste lado da membrana são expressos alguns transportadores da família MRP, que fazem efluxo de seus substratos na circulação sanguínea. Na membrana canalicular do hepatócito, substratos são excretados na bile. Dentro do hepatócito ocorrem reações de oxidação, redução e hidrólise de fármacos, Fase I, e reações de conjugação, Fase II.

Na Figura 3 está mostrado o desenho esquemático de uma célula do túbulo proximal onde aparecem os principais transportadores OAT, envolvidos na alteração de parâmetros farmacocinéticos, segundo o Consórcio Internacional de Transportadores:

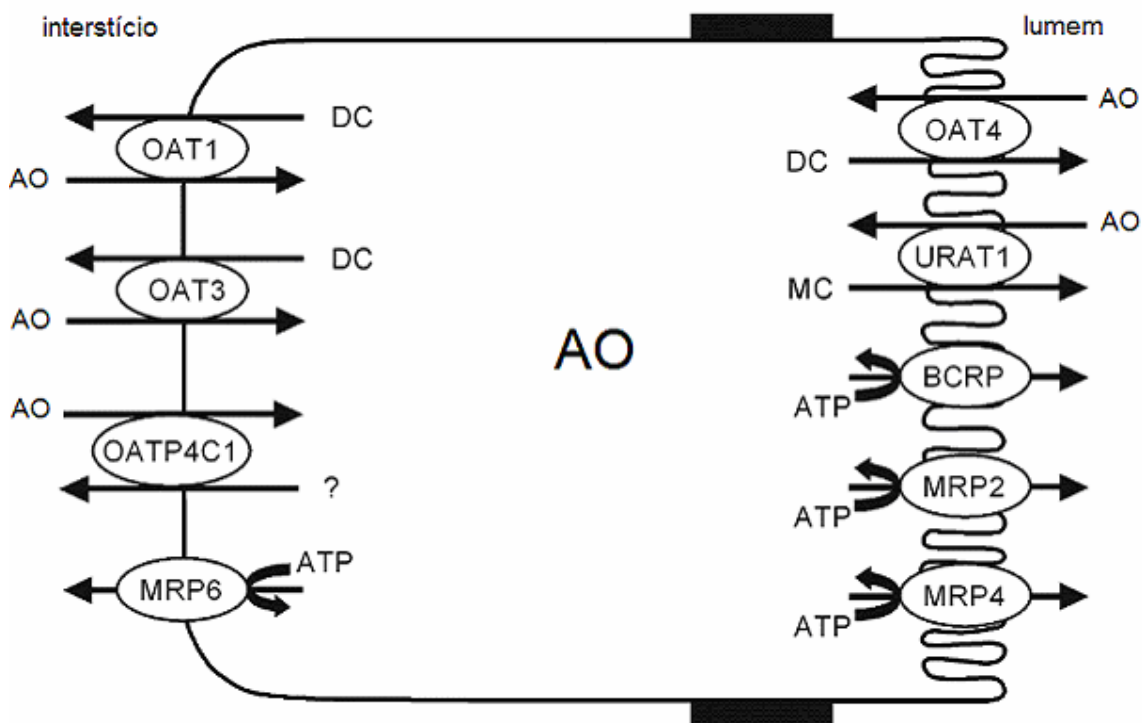


Figura 3: Representação esquemática de uma célula epitelial do túbulo proximal com seus principais transportadores. ATP: adenosina trifosfato; AO: ânions orgânicos; BCRP: proteína de resistência ao câncer de mama; DC: dicarboxilatos; MC: monocarboxilatos; MRP2, MRP4 e MRP6: proteína de resistência a múltiplos fármacos; OAT1, OAT3 e OAT4: transportadores de ânions orgânicos; OATP4C1: polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 4C1; URAT1: transportador de ácido úrico 1. (Traduzido de EL-SHEIKH, A. A. K.; MASEREEUW, R.; RUSSEL, F. G. M. Mechanisms of renal anionic drug transport. **European Journal of Pharmacology**, v. 585, p. 245-55, 2008). (A utilização da figura foi gentilmente permitida por Elsevier).

Os transportadores OAT1, OAT3 e OAT4 fazem influxo de ânions orgânicos (OA) em troca de dicarboxilato (DC). OAT1 e OAT3 estão entre os transportadores mais importantes para alteração de parâmetros farmacocinéticos, segundo o Consórcio Internacional de Transportadores (GIACOMINI et al., 2010).

Transportadores de efluxo como MRP6 (Proteína de Resistência a Múltiplos Fármacos 6), MRP4 (Proteína de Resistência a Múltiplos Fármacos 4), MRP2 (Proteína de Resistência a Múltiplos Fármacos 2) e BCRP (Proteína de Resistência ao Câncer de Mama) também são expressos nos rins, sendo que a BCRP também está incluída na lista dos transportadores mais importantes definidos pelo Consórcio. Além disso, transportadores OATP4C1 (OATPM1 - Polipeptídeo Transportador de Ânions Orgânicos M1) e URAT1 (Transportador de Ácido Úrico 1) também são expressos.

Sabe-se que alterações patológicas podem causar variabilidade nos processos farmacocinéticos e essa pode ser devida à alteração na expressão de transportadores. As doenças renais, por exemplo, podem alterar a expressão de transportadores tanto daqueles que captam substratos quanto daqueles que fazem o efluxo deles. Isto ocorre não apenas nos túbulos proximais, mas também em outros órgãos como fígado e intestino. Dessa forma, quando um paciente tem uma doença com perda de função renal grave, alteram-se os parâmetros farmacocinéticos para excreção e metabolismo de fármacos que também são eliminados por via biliar, pulmonar e hepática. O ajuste de dose é necessário não apenas porque os transportadores de íons orgânicos dos rins diminuem sua atividade, mas porque outros transportadores, localizados em órgãos distintos dos rins, também tem sua função alterada (MASEREEUW e RUSSEL, 2010).

A seguir serão apresentados os transportadores de membrana que causam maior impacto clínico nos tratamentos farmacoterapêuticos devido a alterações que provocam nos parâmetros farmacocinéticos.

3. Transportadores de Influxo

3.1 Transportadores OATP (Polipeptídios Transportadores de Ânions Orgânicos)

A superfamília SLCO expressa pelo gene *SLC21* ou *SLCO* promove o influxo de seus substratos em órgãos como fígado, intestino, rins, barreira hematoencefálica, coração, pulmões, placenta e testículos. Seus 11 membros fazem parte de seis famílias de transportadores. (SEKINE, MIYASAKI e ENDOU, 2006; KALLIOKOSKI e NIEMI, 2009; KÖNIG, 2011).

Os transportadores OATP são proteínas carreadoras de ânions orgânicos que promovem o influxo de substratos endógenos e de substâncias xenobióticas através da membrana celular, contra um gradiente de concentração.

Entre os transportadores OATP, alguns são capazes de alterar parâmetros farmacocinéticos, principalmente OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OATP1A2, sendo os dois primeiros expressos na membrana basolateral do fígado. O OATP2B1 é expresso no intestino, fígado, placenta, coração e pele, enquanto OATP1A2 é expresso no intestino, barreira hematoencefálica, rins e fígado (KALLIOKOSKI e NIEMI, 2009; GIACOMINI et al., 2010).

Os substratos endógenos de tais transportadores são bilirrubina (conjugada ou não), sais biliares, esteróides conjugados, eicosanóides e hormônios da tireóide (ABE et al., 1999; KÖNIG et al., 2000; CUI et al., 2001; KALLIOKOSKI e NIEMI, 2009). Ainda não foram identificados substratos endógenos para alguns transportadores OATP. Os sais biliares são substratos apenas para OATP1C1 e OATP2B1, e a estrona-3-sulfato é substrato para quase todos OATP's (KULLAK-UBLICK, et al., 2001; PIZZAGALLI et al., 2002; KÖNIG, 2011).

Alguns transportadores OATP têm afinidade por substratos ânions orgânicos volumosos e relativamente hidrofóbicos (SEKINE, MIYASAKI e ENDOU, 2006), sendo que König (2011) indica que os substratos podem ser ânions orgânicos anfipáticos.

Uma ampla gama de fármacos são substratos para transportadores OATP, incluindo-se os anti-hiperlipidêmicos, como as estatinas, que agem por inibição da HMG-CoA redutase, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas da angiotensina II, agentes anticâncer, antibióticos e glicosídeos cardíacos. Alguns fármacos são substratos de uma isoforma do transportador, mas não de outra, enquanto que o anti-histamínico fexofenadina, por exemplo, pode servir de substrato para diferentes transportadores OATP, inclusive para isoformas com localização em diferentes órgãos. Benzilpenicilina, rifampicina, metotrexato e enalapril são substratos do OATP1B1, no fígado. O mesmo metotrexato serve de substrato para OATP1A2, que normalmente não está expresso no fígado, mas no intestino (KALLIOKOSKI e NIEMI, 2009).

O fato de que alguns fármacos servem de substrato para um transportador, mas não servem para outra isoforma pode estar relacionado à permeabilidade da membrana do tecido em que o transportador está localizado. O intestino, por

exemplo, é mais permeável que o fígado, e, dessa forma, o transportador não tem chance de acesso ao fármaco específico, que atravessou a membrana por simples difusão. Já os substratos volumosos polares terão maior probabilidade de necessitar de um transportador, independentemente da permeabilidade da membrana (SHUGARTS e BENET, 2009).

Os transportadores OATP podem ser inibidos por diferentes fármacos, levando a importantes interações medicamentosas. A carbamazepina, clotrimazol, mifepristona, paclitaxel, troglitazona, digoxina, ciclosporina A, por exemplo, são inibidores do OATP1B1 (HIRANO et al., 2006; GUI et al., 2008; KALLIOKOSKI e NIEMI, 2009). Os macrolídeos claritomicina, eritromicina e roxitromicina são inibidores das isoformas OATP1B1 e OATP1B3 (SEITHEL et al., 2007).

Relatos na literatura indicam que a pravastatina, substrato dos transportadores OATP1B1 e OATP1B3, tem seu influxo para os hepatócitos reduzido quando co-administrada com macrolídeos. Desse modo, as concentrações plasmáticas do inibidor da síntese de colesterol aumentam e com isto aumentam também as chances de efeitos adversos (SEITHEL et al., 2007).

Variações genéticas dos transportadores OATP, ocasionadas pela substituição de um único nucleotídeo (SNP), também contribuem para uma cinética de transporte alterada, que por sua vez pode influenciar na eficácia e segurança do fármaco substrato (METZGER, SOUZA-COSTA e TANUS-SANTOS, 2006). O transportador OATP1B1, por exemplo, codificado pelo gene *SLCO1B1*, pode sofrer alterações genéticas na sua seqüência de aminoácidos a partir de substituições SNP no gene.

A importância da variação genética no gene que codifica os transportadores pode ser evidenciada no estudo com a sinvastatina, que é substrato para o OATP1B1. Uma variante do gene *SLCO1B1*, que codifica o OATP1B1 diminui a ação de influxo da sinvastatina da circulação porta-hepática para o fígado, aumentando a concentração plasmática do fármaco e aumentando a probabilidade de efeitos adversos como miopatia (KALLIOKOSKI e NIEMI, 2009). A área sob a curva de concentração plasmática (ASC) desse inibidor da HMG-CoA redutase aumenta em mais de três vezes para variantes *SLCO1B1*5* e *SLCO1B1*15* quando comparada à ASC da variante *SLCO1B1*1A*, por exemplo (KALLIOKOSKI et al., 2010).

O hipoglicemiante oral repaglinida, utilizado para estimular a secreção hepática de insulina em pacientes com diabetes tipo 2, também é substrato para OATP1B1 no hepatócito. OATP1B1 faz o influxo de seus substratos da circulação porta-hepática para o fígado. As variantes *SLCO1B1*5/*15* codificam um transportador com maior atividade e estão associadas a um aumento 188% na ASC da repaglinida para uma dose de 0,25 mg em relação a variante *1A, e quando se aumenta a dose para 0,5 mg, a ASC aumenta 70%. Este resultado sugere que o efeito do polimorfismo diminui com o aumento da dose do substrato. Já a variante *SLCO1B1*1B* pode codificar um transportador com menor atividade de influxo e está associada a uma redução de 30% na ASC da repaglinida em relação à *1A. Assim, as variantes *SLCO1B1*5* e *SLCO1B1*15* codificam um transportador com menor atividade e com capacidade de aumentar a concentração plasmática de seu substrato, mantendo um nível de glicose maior na corrente sanguínea. A variante *1B codifica um transportador com maior atividade, diminuindo a concentração plasmática do substrato e reduzindo o nível de glicose no sangue, quando comparado à variante *1A (KALLIOKOSKI e NIEMI, 2009; KALLIOKOSKI et al., 2010).

O polimorfismo no gene *SLCO1B1* parece não afetar significativamente a absorção hepática do hipoglicemiante oral nateglinida. O hipoglicemiante troglitazona, por outro lado, é tóxico para o fígado. A variante *1B do gene *SLCO1B1* aumenta a atividade de influxo hepático e poderia contribuir para a indução de hepatotoxicidade (KALLIOKOSKI et al., 2010).

A interação fármaco-alimento mediada por transportadores OATP também já foi comprovada. A quercetina, a apigenina e o campferol são flavonóides presentes no *Ginkgo biloba*, no vinho, em chás e em muitas plantas e frutas, como maçãs e morangos. Além de serem capazes de inibir o metabolismo de CYP3A4 e P-gp, também inibem, no intestino, os transportadores OATP1A2 e OATP2B1. A fexofenadina é um antialérgico substrato para OATP1A2, enquanto atorvastatina é substrato para ambos transportadores. Em experimento *in vitro* foi demonstrada a inibição competitiva do transportador OATP1A2 pelos flavonóides, diminuindo a absorção intestinal do substrato fexofenadina. Mediante dados de IC₅₀, o flavonóide apigenina mostrou-se mais potente para inibir o transporte, seguido do campferol e da quercetina. Já a inibição do transporte do substrato atorvastatina pelos flavonóides, mediada por ambos transportadores, mostrou-se um pouco diferente,

uma vez que a apigenina, seguida da quercetina e do campferol foram mais potentes na inibição de OATP1A2. Para inibir a atividade do transportador OATP2B1, por quem a atorvastatina também tem afinidade, a apigenina, seguida da quercetina e do campferol foram mais potentes. Portanto o consumo concomitante de alimentos que contenham tais polifenóis e fármacos substratos desses transportadores diminui a absorção do fármaco substrato no intestino, quando administrado por via oral (MANDERY et al., 2010; RITSCHER e KEARNS, 2004).

A interação sucos de fruta-fármaco mediada por transportador foi relatada para o antihistamínico fexofenadina com os sucos de laranja, maçã e pomelo, levando à diminuição da ASC e conseqüentemente da biodisponibilidade oral do fármaco (DRESSER et al., 2002). A fexofenadina tem seu metabolismo negligenciável em humanos e é substrato para P-gp e OATP. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que esses sucos mostraram-se mais potentes na inibição dos transportadores OATP do que da P-gp. A análise farmacocinética do antihistamínico demonstrou redução da ASC e redução da excreção urinária, sem alteração no *clearance* renal ou no volume urinário (DRESSER et al., 2002).

3.2 Transportadores OAT (Transportador de Ânions Orgânicos)

A família de transportadores OAT expressa pelos genes *SLC22* possui, pelo menos, 22 membros, dez subfamílias de proteínas (OAT1 a OAT10) (BURCKHARDT e BURCKHARDT, 2011). A família de transportadores de íons orgânicos também pode ser considerada uma subclassificação da Superfamília de Transportadores Facilitadores Principais – (MFS), da qual fazem parte OAT (Transportador de Ânions Orgânicos), OCT (Transportador de Cátions Orgânicos) e OCTN (Transportador de Carnitina) (SEKINE, CHA e ENDOU, 2000).

As proteínas OAT são transportadores de influxo bidirecionais que movimentam seus substratos da corrente sanguínea para o tecido, contra o gradiente de concentração, sob a forma de trocadores que co-transportam ânions orgânicos e dicarboxilatos como α -cetogluturato. Indiretamente esse transporte depende da energia quimiosmótica do Na^+ e da hidrólise do ATP, porque a concentração de α -cetogluturato é mantida pelo sódio, enquanto a enzima ATPase Na^+/K^+ mantém a concentração de sódio (GIACOMINI e SUGIYAMA, 2011).

Transportadores OAT são predominantemente expressos na membrana basolateral do túbulo renal proximal, embora também haja expressão significativa no cérebro, fígado e placenta (SEKINE, CHA e ENDOU, 2000). O transportador OAT3 faz parte da barreira hematoencefálica e da barreira fluido cerebrospinal (SEKINE e ENDOU, 2009).

O feto tem um baixo nível de expressão de transportadores como OAT1, por exemplo. Durante a gestação, é através da placenta que o feto elimina os fármacos. Além disso, o desenvolvimento das funções renais durante a infância é gradual e as mesmas não estão maduras quando do nascimento. Por estas razões, crianças não devem ingerir fármacos nefrotóxicos, alguns antibióticos e antivirais, salvo quando a condição de saúde assim o exigir, como no caso de neoplasias, epilepsia e AIDS (SEKINE e ENDOU, 2009).

Seus substratos endógenos correspondem a nucleotídeos cíclicos como adenosina 3', 5' – monofosfato cíclico (cAMP) e guanosina 3', 5' – monofosfato cíclico (cGMP), dicarboxilatos como α -cetogluturato, succinato e glutarato, prostaglandinas (PGE₂ e PGE₁) e metabólitos de neurotransmissores como 5-hidroxiindol-3-ácido acético (SEKINE, CHA e ENDOU, 2000).

Seus substratos exógenos são ânions orgânicos relativamente pequenos e hidrofílicos como p-aminohipurato (PAH – utilizado como marcador para avaliação da secreção tubular ativa que ocorre no túbulo proximal), antineoplásicos como metotrexato e doxorubicina, antibióticos β -lactâmicos (penicilina G, amoxicilina, cefalexina), antiinflamatórios não esteróides (AINE) (paracetamol, diclofenaco, indometacina, fenacetina, aspirina), antivirais (azidotimidina, aciclovir, amantadina), antihipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril) e antagonistas da angiotensina II (losartana, valsartana), diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida), anti-epiléticos como valproato e micotoxinas como acrotoxina A e aflotoxina G1 (UWAI et al., 1998; JARIYAWAT et al., 1999; APIWATTANAKUL et al., 1999; SEKINE, CHA e ENDOU, 2000; WADA, 2000). Por outro lado, Giacomini e Sugiyama (2011), afirmam que os transportadores OAT são capazes de transportar tanto ânions hidrofóbicos quanto hidrofílicos e que ainda poderiam interagir com cátions e compostos neutros.

Masereeuw e Russel (2010) relatam que o OAT1 e OAT3 têm substratos em comum, mas OAT1 tem maior afinidade por proteínas de baixo peso molecular que o

seu homólogo, enquanto OAT3 tem afinidade por ânions anfipáticos volumosos e até mesmo por fármacos catiônicos.

Entre os fármacos inibidores dos OAT pode-se citar a probenecida, que é o protótipo inibidor para OAT1 (BURCKHARDT e BURCKHARDT, 2011). A co-administração de probenecida e um antibiótico β -lactâmico, por exemplo, diminui a excreção do antibiótico, aumentando sua meia-vida, que normalmente é curta. Além disso, diversas cefalosporinas também podem ter sua eliminação inibida pela probenecida. O *clearance* renal da furosemida também é diminuído pela administração concomitante de probenecida. Na terapia antiviral, a probenecida é utilizada para diminuir os efeitos nefrotóxicos de alguns fármacos como cidofovir, por exemplo. Os AINE's também inibem o OAT1. Desse modo, AINE's podem ser co-administrados com adefovir e outros antivirais com o objetivo de diminuir sua nefrotoxicidade. O uso prolongado do análogo de nucleotídeo na terapia contra o vírus do HIV comumente está associado ao desenvolvimento de nefrotoxicidade, embora seja um quadro reversível, quando se interrompe a utilização do adefovir. A citotoxicidade do antiretroviral pode ser reduzida por diflunisal, o mais potente inibidor do transportador, cetoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, naproxeno e ibuprofeno, mostrando-se tão efetivos ou até mais efetivos que a probenecida, potente inibidor de OAT1. Já os antiinflamatórios não esteróides etodolac, fenacetina e piroxican exibem menor efeito inibitório. Além disso, a atividade antiviral é mantida ou até melhorada quando co-administrados tais AINE's com o adefovir. (MULATO, HO e CIHLAR, 2000; BURCKHARDT e BURCKHARDT, 2011).

Nem todas as interações medicamentosas mediadas por transportador, no entanto, são benéficas, algumas conferem risco de vida ao paciente. O antineoplásico metotrexato, por exemplo, não pode ser co-administrado com AINE, nem com probenecida ou penicilina G (TAKEDA et al., 2002a). Supressão da medula óssea e falha renal aguda estão entre os efeitos ocasionados pela interação, devido ao aumento da concentração plasmática de metotrexato livre (ELLISON e SERVI, 1985; FRENIA e LONG, 1992). Como o metotrexato também é utilizado no tratamento de artrite reumatóide, é importante lembrar o paciente sobre a não utilização AINE concomitante ao tratamento com esse inibidor da dihidrofolato redutase (TAKEDA et al., 2002a).

Salicilatos, ibuprofeno, fenilbutazona, piroxican, indometacina, probenecida e penicilina G inibem competitivamente e de forma dose dependente os

transportadores OAT1, OAT3 e OAT4, embora penicilina G não seja capaz de inibir OAT1 e o salicilato não seja capaz de inibir OAT4 (TAKEDA et al., 2002a). Entre os inibidores do OAT1, estão bloqueadores dos receptores de angiotensina II (losartana, valsartana), diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida), antilipidêmicos (sinvastatina, fluvastatina), antibióticos (cefaclor, cefadroxil), antivirais (adefovir, cidofovir, zalcitabina), AINE's (diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno). (HOSOYAMADA et al., 1999; WADA et al. 2000; TAKEDA, et al., 2002b; HASANNEJAD et al., 2004; TAKEDA et al., 2004; SATO et al., 2008; BURCKHARDT e BURCKHARDT, 2011).

O polimorfismo em genes que codificam OAT1 e OAT3 e que geram proteínas com perda de função não parece afetar o transporte renal, porque a atividade acaba sendo compensada por outros transportadores (EL-SHEIKH, MASEREEUW e RUSSEL, 2008). Masereeuw e Russel (2010) continuam compartilhando a mesma idéia uma vez que afirmam que já foram identificados vários polimorfismos para genes que codificam transportadores OAT, mas que isto não influencia significativamente na excreção renal de medicamentos.

3.3. Transportadores OCT (Transportador de Cátions Orgânicos)

Na superfamília de genes *SLC* existe a família de número 22 (*SLC22*) em que está incluída a subfamília A (*SLC22A*). Dela fazem parte, além de transportadores OAT's (Transportadores de Anions Orgânicos), OCTN's (Transportadores de Carnitina), URAT's (Transportadores de Ácido Úrico), FLIPT (Transportador Putativo Orgânico) e outros ainda não identificados, os transportadores de cátions orgânicos OCT1, OCT2 e OCT3 (NIES et al., 2011).

Transportadores de cátions orgânicos, embora utilizem sistema uniporte para mediar a difusão facilitada de seus substratos, podem transportar em ambas direções e são ditos poliespecíficos por transportar substratos de diferentes tamanhos e com diferentes estruturas moleculares. O gradiente eletroquímico move o transporte, que é caracterizado como eletrogênico (o movimento dos íons gera uma força eletromotriz), independente de Na^+ e reversível quanto à direção do transporte (KOEPESELL e ENDOU, 2004).

O transportador de cátions poliespecífico OCT1 (gene *SLC22A1*) é predominantemente expresso no fígado, intestino e rins, podendo ser também expresso no estômago, baço, traquéia, pulmão, bexiga, pele, músculo esquelético, coração, cérebro, glândula mamária, placenta, células epiteliais e até em células tumorais. A expressão de OCT2 (gene *SLC22A2*) é mais evidente nos rins, podendo ainda ser encontrado no intestino, baço, traquéia, pulmão, pele, cérebro, placenta, células epiteliais, neurônios e células tumorais. O OCT3 (gene *SLC22A3*) é muito expresso no músculo esquelético, fígado, placenta e coração podendo ser encontrado também no intestino, fígado, traquéia, pulmão, rins, bexiga, pele, coração, vasos sanguíneos, cérebro, glândula mamária, placenta, células epiteliais e neurônios, células da glia, músculo e células tumorais (KOEPEL, LIPS e VOLK, 2007).

A Figura 5 indica que, dependendo da localização, os transportadores OCT1 e OCT3 podem movimentar os fármacos em direções diversas. Na membrana basolateral do fígado estes movimentam seus substratos na direção reversa, ou seja, do sangue para o hepatócito e do hepatócito para o sangue, mas isto não ocorre no intestino ou nos rins.

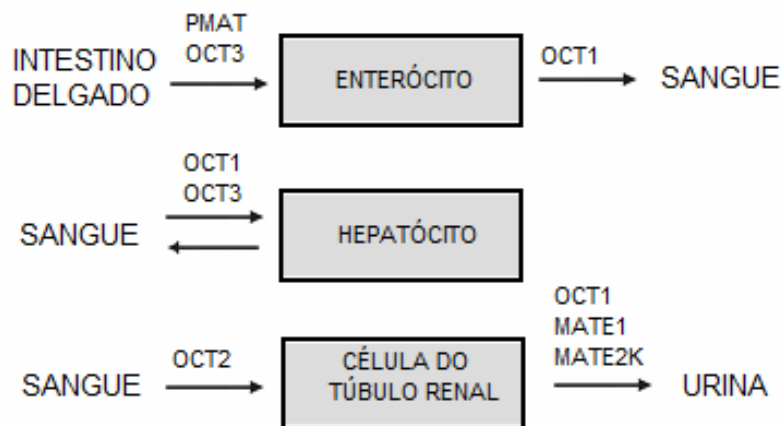


Figura 5. Sentido do movimento de fármacos através dos transportadores OCT1, OCT2 e OCT3. (Traduzido de GRAHAM, G. et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 50, n. 2, p. 81-98, 2011). (A utilização da figura foi gentilmente permitida por Springer Healthcare).

Os substratos dos transportadores OCT's são tipicamente cátions monovalentes ou divalentes e bases fracas que passam a ter uma carga positiva em pH fisiológico (NIES et al., 2011).

Entre os substratos endógenos de transportadores de cátions orgânicos estão neurotransmissores acetilcolina, dopamina, epinefrina, histamina, norepinefrina, serotonina, agmatina, metabólitos como colina, creatinina, estrona sulfato, L-carnitina e guanidina. Entre os fármacos substratos para tais transportadores, embora suas afinidades sejam diferentes entre os OCT's, estão antagonistas competitivos dos receptores H_2 (cimetidina, ranitidina), hipoglicemiantes (metformina), antivirais (aciclovir, ganciclovir, lamivudina, zalcitabina), antiarrítmicos (quinidina, procainamida), antidepressivo (citalopram, desipramina), antineoplásico (cisplatina), antagonistas dos receptores de glutamato (amantadina e memantina), antihipertensivo (prazosina, debrisoquina). Além disso, a neurotoxina 1-metil-4-fenilpiridina (MPP), um substrato exógeno, é transportado pelas três isoformas. A nicotina, por outro lado, é substrato para OCT2. Tetraetilamônio (TEA) funciona como substrato modelo para transportadores de cátions orgânicos (LIPS, 2005; AMPHOUX et al., 2006; GRÜNDEMANN et al., 1998; CHOI e SONG, 2008; GIACOMINI e SUGIYAMA, 2011; NIES et al, 2011).

Existe uma homologia estrutural entre OCT1 e OCT2 de 70% (KOEPSSELL e ENDOU, 2004). Assim, eles podem compartilhar o transporte de alguns substratos como TEA, MPP, quinina, metformina e acetilcolina (KOEPSSELL, LIPS e VOLK, 2007). Entretanto eles têm diferentes afinidades entre si, como atropina, prazosina, fenciclidina, verapamil, desipramina e quinina, por exemplo, que têm maior afinidade por OCT1, já cimetidina, amantadina, procainamida e anfetamina têm maior afinidade por OCT2 (CHOI e SONG, 2008). Alguns cátions são transportados tanto por OCT2 quanto por OCT3, como epinefrina, norepinefrina e histamina, não sendo transportados por OCT1 (KOEPSSELL, LIPS e VOLK, 2007).

O primeiro passo na excreção hepática de fármacos catiônicos é OCT1, que é bastante expresso no fígado, enquanto OCT2 é o primeiro passo na excreção renal de cátions xenobióticos. Dessa forma, a hepatotoxicidade de fármacos substratos de OCT1 pode ser reduzida pela co-administração de um inibidor de OCT1, assim como se pode modular a excreção renal de substratos de OCT2 pela indução ou inibição do transportador por um segundo fármaco. Já a inibição de OCT3 pode prevenir cardiotoxicidade de fármacos catiônicos, assim como pode prevenir a toxicidade fetal

causada por medicamentos utilizados por mães que não podem abster-se do tratamento farmacológico durante a gravidez (KOESELL e ENDOU, 2004).

Fármacos catiônicos em pH fisiológico como a metformina, uma biguanida derivada do alcalóide galegina obtida da *Galega officinalis*, dificilmente passaria pelas membranas biológicas por simples difusão. Em pH fisiológico, aproximadamente 99,99% do fármaco vai estar ionizado, uma vez que ela tem constantes de dissociação (pKa) 2,8 e 11,5. Em função, portanto, de ser lipofílica e de estar ionizada, a metformina precisa principalmente de transportadores como PMAT (Transportador de Monoamina da Membrana Plasmática) e de OCT1 e OCT3 para entrar nas células do intestino e do fígado (GRAHAM et al., 2011). Em função dos transportadores, a biodisponibilidade oral da metformina é de aproximadamente 55%.

Transportadores catiônicos orgânicos influenciam na absorção, no influxo hepático e na excreção renal deste hipoglicemiante. Um bom percentual dos pacientes, cerca de um terço, não respondem adequadamente ao tratamento com metformina, no entanto ele ainda é o fármaco de primeira escolha para diabéticos tipo 2, por causar menores efeitos adversos que as sulfoniluréias e glitazonas, por exemplo. Essa variabilidade de resposta pode ser devida à variabilidade genética do gene *SLC22A1*, uma vez que 18 SNP's já foram observados para o gene, sendo que em todas, exceto uma variante, ocorre a diminuição da atividade do OCT1 (KOESELL, LIPS e VOLK, 2007). Heterozigotos de uma das variantes do OCT1 aumentam um pouco a concentração plasmática de uma dose oral de metformina, quando comparado com pessoas de OCT1 normal. Homozigotos, no entanto, poderiam expressar um transportador com menor atividade ainda e com maior impacto na sua cinética de transporte. Variações na expressão de OCT1 no fígado, por outro lado, teriam um impacto maior, necessitando de doses maiores para se obter o efeito desejado (GRAHAM et al., 2011).

Asma Induzida pela Aspirina (AIA) ou Síndrome de Widal, por quem foi descrita ainda em 1922, é caracterizada pela tríade asma severa, polipose nasal e intolerância ao ácido acetilsalicílico. Na síndrome, o indivíduo apresenta broncoconstrição, secreção da mucosa, tosse e edema da mucosa nasal e via aérea. Outros antiinflamatórios não esteróides (AINE's) também podem desencadear o quadro alérgico. Mulheres entre 20 e 40 anos são as mais atingidas (SEABRA, DUARTE e SÁ, 2006). Como OCT2 é expresso nas células epiteliais das vias

aéreas, um estudo *in vivo* foi conduzido para testar a correlação entre polimorfismos genéticos de *SLC22A2* e a tríade de Widal, com um grupo controle de 429 indivíduos tolerantes à aspirina (ATA) e 163 pacientes diagnosticados com AIA, dos quais 18 variantes do gene que codifica OCT2 foram genotipados. O resultado demonstrou que um dos SNP's foi significativamente freqüente entre os pacientes com AIA, sugerindo que pacientes portadores da variante genética tenham maiores riscos de desenvolver AIA. A informação obtida pela pesquisa pode fornecer dados para futuros testes de alergia à aspirina e outros AINE's, além de prover dados importantes para o tratamento (PARK et al., 2011).

A isoforma OCT3 tornou-se um interessante alvo para desenvolvimento de novos fármacos para doenças neuropsiquiátricas, incluindo ansiolíticos e antidepressivos. A isoforma OCT3, localizada nos neurônios, pode servir como transporte alternativo de remoção de serotonina, dopamina e noraepinefrina da fenda sináptica, que poderiam escapar da recaptação neuronal de alta afinidade, realizada pelo sistema de transporte *uptake 2*, influenciando na sinalização, porque modula as concentrações das monoaminas (WULTSCH et al., 2009).

4.0 Transportadores de Efluxo

4.1 Proteína de Resistência ao Câncer da Mama (BCRP ou MXR - Fator de Resistência à Mitoxantrona)

A Proteína de Resistência ao Câncer de Mama (BCRP) faz parte da superfamília de transportadores ABC, dependendo, portanto, da energia obtida da hidrólise do ATP para realizar o efluxo de seus substratos. Ela é o segundo membro da família G de transportadores e, assim, a proteína é individualmente chamada de ABCG2 (MEYER ZU SCHWABEDISSEN e KROEMER, 2011).

Doyle e colaboradores (1998), cunharam o termo Proteína de Resistência ao Câncer de Mama, quando observaram numa sublinhagem celular de carcinoma de mama MCF-7 resistente a múltiplos fármacos uma redução no acúmulo de antraciclina. As células eram resistentes a mitoxantrona, daunorubicina e doxorubicina. É comum o desenvolvimento de resistência durante o tratamento quimioterápico, mas o processo é normalmente atribuído ao aumento da expressão de transportadores como P-gp e à Proteína de Resistência a Múltiplos Fármacos

(MRP). No entanto, os autores não conseguiram caracterizar aumento de expressão de genes para MDR1 e MRP, concluindo que havia outro mecanismo de resistência envolvido (DOYLE, 1998).

Na mesma época, Miyake e colaboradores, clonaram uma proteína que tinha homologia gênica com a superfamília de transportadores ABC. O transportador era super expresso em células leucêmicas, carcinoma gástrico e carcinomas de mama e de cólon. As sublinhagens eram resistentes à mitoxantrona, sem o aumento da expressão de MDR1 ou MRP. Chamaram, então, a nova proteína de Fator de Resistência a Mitoxantrona (MXR) (MIYAKE et al., 1999).

Hoje a BCRP é também chamada de MXR, sendo um transportador de importância clínica. O Consórcio Internacional de Transportadores elegeu BCRP como um dos sete transportadores mais importantes, porque influencia em parâmetros de absorção e disposição de fármacos, exerce papel relevante em interações medicamentosas e as variantes polimórficas de seu gene são clinicamente significativas para eficácia e segurança de fármacos.

A função fisiológica da ABCG2 é fazer o efluxo de porfirinas de células hematopoiéticas e de hepatócitos e secretar riboflavina, e quem sabe até outras vitaminas, no leite materno. Além disso, ela está envolvida na eliminação de ácido úrico (GIACOMINI, 2010; MEYER ZU SCHWABEDISSEN e KROEMER, 2011). Seus substratos endógenos são sulfato de dehidroepiandrosterona, glucoronato de 17 β -estradiol, estrona 3-sulfato, ácido fólico, vitamina K3, protoporfirina IX, riboflavina e ácido úrico (JONKER et al., 2002; CHEN et al., 2003; SUZUKI et al., 2003; VAN HERWAARDEN, 2007; WOODWARD et al., 2009; SHUKLA et al., 2007)

Entre os fármacos substratos da BCRP estão antivirais (abacavir, lamivudina, aciclovir e zidovudina), inibidores da HMG-Coa redutase (atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina), antibióticos (ciprofloxacino, norfloxacino, nitrofurantoína), bloqueadores de canais de cálcio (azidopina, dihidropiridina, nitrendipina) e outros como cimetidina, diclofenaco, sulfassalazina, fitoestrógenos como genisteína e daidzeína, topotecano e metotrexato, entre outros (JONKER et al., 2005; MATSUSHIMA et al., 2005; ENOKIZONO; MERINO et al., 2006; SHUKLA, et al., 2006; KUSUHARA; SUGIYAMA, 2007; GIACOMINI e SUGIYAMA, 2011, LAGAS et al., 2009; VAN DER HEIJDEN et al., 2004; (PAN; GIRI e ELMQUIST, 2007). Entre os substratos exógenos já identificados como inibidores da BCRP estão canabinol, canabidiol, ciclosporina A, imatinib, omeprazol, pantoprazol, saquinavir, ritonavir,

tacrolimus, delta-9-tetrahydrocannabinol e elacridar, entre outros (JONKER et al., 2000; BREEDVELD, P. et al., 2004; GUPTA, A. et al. , 2006; LEGGAS et al. , 2006; HOLLAND, M.L. et al., 2007).

A BCRP é normalmente expressa em órgãos como intestino, fígado, rins, testículos, placenta, barreira hematoencefálica e glândulas mamárias (GIACOMINI et al., 2010). Diferentemente da estrutura protéica da P-gp que tem 12 domínios transmembrana, BCRP tem apenas seis, e por isso é muitas vezes chamada de meio-transportador. Ainda assim, como a MDR1 que exerce uma função de barreira no sistema nervoso central (SNC) e na placenta, não permitindo o acúmulo de substâncias xenobióticas nestes tecidos, prevenindo que toxinas e fármacos alcancem o SNC e o feto, BCRP exerce sua função de efluxo na barreira hematotesticular, placenta e barreira hematoencefálica (MEYER ZU SCHWABEDISSEN e KROEMER, 2011). Por outro lado, ela também influencia na eficácia de fármacos utilizados em tumores cerebrais que devem alcançar o SNC e em distúrbios como demência ocasionada pelo vírus da AIDS, em que o antiretroviral não consegue impedir o dano causado pelo vírus por não conseguir acesso ao tecido. Dessa forma, a BCRP também pode servir de alvo, como a P-gp, para o desenvolvimento de fármacos que contornem o problema dessa barreira tecidual que expressa diversos transportadores de influxo e efluxo de forma dinâmica, em que apenas xenobióticos pequenos e lipofílicos como benzodiazepínicos e barbitúricos conseguem atravessar (EYAL; HSIAO e UNADKAT, 2009).

A figura 6 descreve transportadores de efluxo expressos na barreira hematoencefálica e na barreira sangue-fluido cefalorraquidiano. Além das barreiras citadas, existe uma barreira enzimática que metaboliza fármacos na região evitando assim a sua distribuição no tecido cerebral. Os três processos contribuem para a proteção contra xenobióticos.

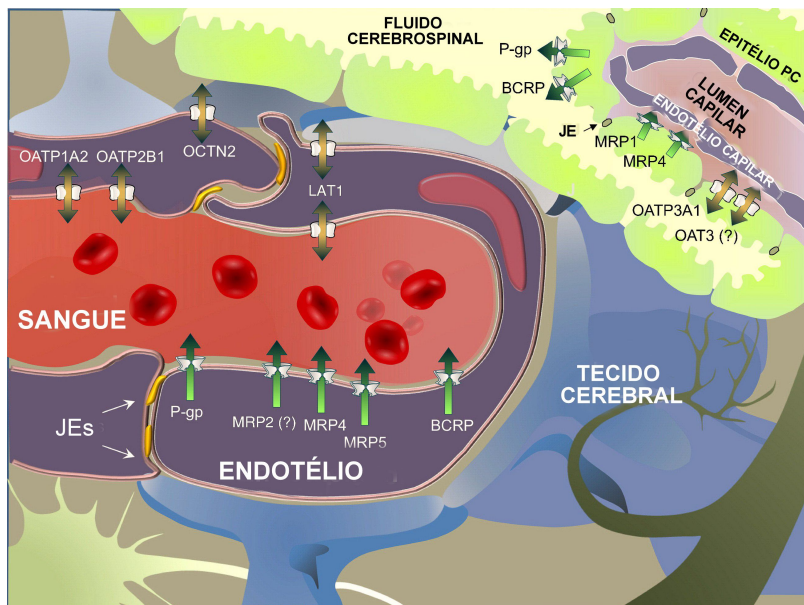


Figura 6: Localização dos principais transportadores de efluxo na barreira hematoencefálica, que é formada por células do endotélio capilar e selada por junções estreitas (JEs). Na barreira sangue-fluido cerebrospinal, formada por células do plexo coróide (PC) são expressos tanto transportadores de efluxo como P-gp, BCRP, MRP1 e MRP4, quanto transportadores de influxo como OATP3A1 e OAT3. A junção estreita (JE) limita a transferência de fármacos entre o sangue e o fluido cerebrospinal. BCRP: proteína de resistência ao câncer de mama; JE: junção estreita; LAT1: transportador de aminoácido-L; MRP1, MRP2, MRP4 e MRP5: proteína de resistência a múltiplos fármacos; OAT3: transportador de ânions orgânicos; OATP1A2, OATP2B1, OATP3A1: polipeptídios transportadores de ânions orgânicos 1A2, 2B1 e 3A1; OCTN2: transportador de carnitina 2; PC: plexo coróide; P-gp: glicoproteína-P. Traduzido de (EYAL, S.; HSIAO, P.; UNADKAT, J. D. Drug interactions at the blood-brain barrier: fact or fantasy? **Pharmacology & Therapeutics**, v. 123, p. 80-104, 2009) . (A utilização da figura foi gentilmente permitida por Elsevier).

Durante a gestação e lactação a BCRP é um transportador bastante importante, uma vez que é expressa na placenta e nas glândulas mamárias, onde desenvolve, respectivamente, um papel de proteção contra xenobióticos e de nutrição, por secretar no leite vitamina B₂, e nutrientes essenciais para a criança (VAN HERWAARDEN, 2007).

Estudo *in vitro* conduzido em 2000 comprovou que quando se administra por via oral o topotecano, quimioterápico utilizado no tratamento de câncer de ovário e de pulmão, que é substrato para BCRP, MDR P-gp, com o inibidor de BCRP elacridar (GF120918), ocorre um aumento da biodisponibilidade de topotecano. Além disso, ocorre diminuição do *clearance* e da excreção hepatobiliar do fármaco, com aumento da sua reabsorção no intestino delgado. Para garantir que os resultados foram devidos à inibição da BCRP, foram utilizados camundongos desprovidos de P-gp e com expressão normal da MDR1. O estudo sugere que a utilidade clínica do topotecano é melhorada quando da utilização concomitante de um inibidor da ABCG2. Além disso, o mesmo estudo comprovou que BCRP restringe o acesso de fármacos ao feto pelo alto nível de expressão do transportador na placenta e que a administração de um inibidor como elacridar (GF120918) pode expor o feto a substratos da ABCG2 (JONKER et al., 2000).

Estudos conduzidos *in vivo* e *in vitro* sugeriram que a BCRP tem uma expressão gênero-dependente, resultando em farmacocinética hepática diferenciada para alguns fármacos, entre homens e mulheres, o que poderia influenciar nos efeitos tóxicos observados para o sexo feminino ou numa terapia ineficiente para os homens. O estudo, conduzido com o antibacteriano nitrofurantoína, substrato da BCRP, nas doses de 10 mg/kg via oral e 5 mg/kg via i.v. demonstrou um aumento na ASC no gênero feminino, em que a expressão da proteína é menor. (MERINO et al., 2005).

A leucemia mielóide aguda (LMA) freqüentemente é seguida de uma recaída (*de novo*) devido à resistência à medicação por aumento da expressão de transportadores de efluxo nas células tumorais, sendo ABCG2 uma das proteínas que contribuem para o processo. Um estudo *in vitro* demonstrou um aumento da expressão de BCRP para mitoxantrona, irinotecano, metotrexato, flavopiridol e antraciclinas. Já um estudo *in vivo* relacionou o prognóstico de pacientes com leucemia aguda *de novo* ao polimorfismo genético de ABCG2, a partir de 184 pacientes chineses. A variante ABCG2 34GG está relacionada a uma maior sobrevida livre de evento de recaída e a uma maior sobrevida global que a variante 34GA/AA. O genótipo 34GA contribui também para a variabilidade interindividual ao tratamento farmacológico. A partir dessa observação é possível modular o tratamento para um perfil farmacológico mais adequado, evitando possíveis efeitos adversos (WANG et al., 2011).

4.2. Transportador BSEP (Bomba Exportadora de Sais Biliares ou Glicoproteína-P irmã)

Inicialmente, o transportador de membrana BSEP (Bomba Exportadora de Sais Biliares) foi chamado de glicoproteína-P irmã (Spg-p), por ter 50% de homologia com o primeiro transportador de fármaco identificado, MDR1, também conhecido por P-gp (KIM et al., 2011). Ambos fazem parte da mesma superfamília de transportadores ABC, embora muitas vezes localizados em órgãos distintos.

O gene *ABCB11* expressa o transportador BSEP predominantemente no fígado, mais especificamente na membrana canalicular, que é voltada para a bile. Tal transportador de efluxo desempenha um papel importante na circulação entero-hepática de sais biliares. Sua função é exportar seus substratos endobióticos, sais biliares monovalentes, dos hepatócitos para a bile e assim manter um nível celular hepático baixo de tais detergentes citotóxicos (STIEGER, 2010). Numa tentativa de proteção fisiológica, quando há exposição de hepatócitos e enterócitos a concentrações elevadas de sais biliares, ocorre uma redução de sua síntese, diminuição da absorção dos mesmos e aumento do efluxo.

Para haver a absorção de lipídios, esses devem ser emulsionados pela bile, que é sintetizada no fígado a partir do colesterol e armazenada na vesícula biliar, antes de ser liberada no intestino delgado (NELSON e COX, 2006). A bile é formada de sais biliares, fosfolipídios, bilirrubina e colesterol. Enquanto seus constituintes inorgânicos são potássio, sódio, cálcio e bicarbonato. Além de ajudar na digestão e absorção de lipídios, a bile é via de excreção para alguns fármacos, toxinas e bilirrubina (BLUMGART, 2006).

Os substratos do BSEP são praticamente os sais biliares e seus metabólitos, embora possa ser inibido por substâncias endógenas e por alguns fármacos (STIEGER, 2011). A pravastatina é um dos poucos fármacos substrato para BSEP, enquanto seus inibidores podem ser ciclosporina A, rifampicina e glibenclamida, entre outros (GIACOMINI et al., 2010).

Os fármacos são normalmente transformados em metabólitos mais polares e menos tóxicos, através de reações de Fase I e II que ocorrem principalmente no fígado. Para que sofram a ação enzimática alguns fármacos entram nos hepatócitos através dos mesmos transportadores que fazem influxo de sais biliares e são

excretados na bile por transportadores que também participam da excreção de sais biliares.

Um estudo em roedores demonstrou que BSEP não tem muita relevância no processo de detoxificação de xenobióticos. BSEP é capaz de mediar um baixo efluxo de taxol, por exemplo, mas não exporta para fora da célula vinblastina e digoxina (TRAUNER e BOYER, 2003). Dessa forma, é bem provável que a BSEP tenha um papel menos relevante que as subfamílias de transportadores MDR e MRP no processo de efluxo de fármacos.

Alguns fatores como mutações genéticas, alguns fármacos e outros xenobióticos, metabólitos de sais biliares aberrantes e gravidez são capazes de afetar a função do transportador BSEP ou mesmo inativá-la (STIEGER, 2010). A colestase intra-hepática progressiva familiar Tipo 2 (PFIC2) é uma doença autossômica recessiva rara, mas severa, ocasionada por mutação no gene *ABCB11* que codifica da BSEP. Nessa doença o efluxo de sais biliares do fígado para a vesícula biliar via BSEP é deficiente e a ação detergente dos sais biliares acumulados é tóxica para hepatócitos, levando ao desenvolvimento de fibrose e posterior necrose. Além disso, a falta de sais biliares na bile não permite a adequada solubilização dos lipídios, comprometendo a sua absorção e acarretando consequências sérias ao paciente. Antigamente chamada de Síndrome de Byler, na PFIC2 o indivíduo desenvolve icterícia permanente desde os primeiros meses de vida e insuficiência hepática ainda no primeiro ano de vida, sendo o transplante de fígado antes no primeiro ano de vida o tratamento indicado (DAVIT-SPRAU et al., 2009; STIEGER, 2010; TRAUNER e BOYER, 2003).

Há relatos na literatura de variações de expressão do transportador BSEP mesmo em indivíduos saudáveis (MEIER, Y. et al., 2006). Os 24 SNP's já identificados para o gene *ABCB11* podem gerar variantes da BSEP que resultam em suscetibilidade aumentada para o desenvolvimento de colestase induzida por medicamentos em alguns indivíduos (STIEGER, 2010).

Alguns fármacos são análogos estruturais de substratos endógenos do BSEP e assim são capazes de inibi-lo competitivamente (DEVLIN, 2007). Bozentan, ciclosporina A, glibenclamida, nifedipina, pravastatina, ritonavir, rifampicina e saquinavir são alguns exemplos de inibidores competitivos da bomba exportadora de sais biliares (STIEGER, 2010). A interrupção ou diminuição da função do

transportador por medicamento mimetiza um quadro de colestase hepática, pois conduz à acumulação de sais biliares no fígado.

O hipoglicemiante oral troglitazona, utilizado para o tratamento de diabetes tipo 2, foi retirado do mercado no ano 2000 devido a falha hepática fulminante. Essa tiazolidinadiona é agonista do receptor γ ativado por proliferadores de peroxissomos (PPAR γ) e age aumentando a sensibilidade à insulina. As hipóteses para o comprometimento hepático observado com o fármaco foram a da formação de intermediários eletrofílicos reativos capazes de ligarem-se ao PPAR γ , a ocorrência de disfunções mitocondriais e a inibição do transportador BSEP pela troglitazona e por seu metabólito sulfo-conjugado (GIACOMINI e SUGIYAMA, 2011; CHAN et al., 2010).

Devido aos riscos à vida do paciente, a lesão hepática induzida por fármacos é alvo de estudos durante o planejamento e desenvolvimento de novos medicamentos. A inibição do transportador BSEP é um fator a ser considerado em termos de segurança, pois muitos medicamentos são retirados do mercado devido à toxicidade hepática.

Alguns fármacos produzem hepatotoxicidade proporcionalmente à dose ingerida, como ocorre com o paracetamol. A toxicidade hepática dose dependente é normalmente detectada durante a fase pré-clínica. Outros fármacos produzem tal efeito adverso de forma idiosincrática e não detectável durante a fase pré-clínica de testes de novos fármacos.

O transporte de fármacos mediado por BSEP é um dos experimentos realizados para testar *in vitro* o potencial de lesão aos hepatócitos, visto que a sua inibição e as suas variantes polimórficas influenciam na susceptibilidade desse tipo de efeito adverso. Embora o teste *in vitro* não reproduza exatamente o que acontece *in vivo*, serve como indicativo do efeito, como acontece com o anticonvulsivante clorpromazina, capaz de inibir BSEP (GREER et al., 2010).

Um estudo com mais de 200 fármacos tanto comercializados como retirados do mercado determinou a relação entre potência de inibição *in vitro*, descrita pela IC₅₀ (concentração na qual ocorre uma inibição de 50% do transportador) e o dano hepático para BSEP. 16% dos compostos testados tiveram um IC₅₀ menor ou igual 25 μ M, e foram determinados como inibidores potentes do transportador, 9% foram considerados moderados, com IC₅₀ menor ou igual a 100 μ M, e a maior parte, 75%, não inibiu o transportador, pois tiveram IC₅₀ maior que 100 μ M. Entre os fármacos

considerados inibidores potentes da BSEP estão os fármacos utilizados para o tratamento de diabetes (pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, gliburida, glimepirida), os antivirais inibidores de protease (ritonavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir, indinavir), os antifúngicos (cetoconazol e itraconazol), imunossupressores (ciclosporina A), antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina (nefazodona), diferentes anti-hipertensivos (nicardipina, reserpina, telmisartan), os antineoplásicos (sorafenib, pazopanib, lapatinib, gefitinib, imatinib, taxol), anti-hipertensivo pulmonar (bosentan), os antibióticos (eritromicina estolato, telitromicina, rifampicina, ácido fusídico), os anti-hiperlipêmicos (sinvastatina, fenofibrato), vasodilatador cerebral (cinarizina) e agente uricosúrico (benzbromarona) (TRAUNER et al., 2003).

5. Considerações Finais

Nessa revisão foram apresentados estudos envolvendo transportadores de membrana que modificam a absorção e disposição de fármacos no organismo de modo clinicamente relevante. Hoje já se sabe que não é apenas a P-gp que contribui para o mecanismo de resistência a quimioterápicos, por exemplo, e que a inibição desses transportadores pode levar ao tratamento mais efetivo de neoplasias. A co-administração de antivirais com AINE's, que já é uma realidade utilizada na clínica para diminuir nefrotoxicidade dos antivirais, é outro exemplo das possibilidades de manipulação do conhecimento dos transportadores de membrana e seus substratos para a melhora da farmacoterapia.

As pesquisas relacionadas à resistência ao tratamento quimioterápico do câncer avançou um pouco mais desde a identificação do primeiro transportador de membrana, aumentando a expectativa de vida de muitas pessoas. Outras doenças como diabetes, hipertensão, AIDS, alergias, depressão e infecções também poderão ganhar novas alternativas de tratamento baseadas em informações sobre transportadores, sendo que algumas são aplicadas. A esperança é de mais benefícios como o desenvolvimento de novos exames laboratoriais e de novos testes *in vitro* que possibilitem prever efeitos adversos não identificáveis em etapas clínicas de desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, informações sobre transportadores que permitam desenvolver medicamentos com parâmetros farmacocinéticos mais direcionados tornaram-se um instrumento valioso de planejamento para a indústria farmacêutica. A farmácia clínica também ganhou mais opções para contornar interações e para manipular processos de absorção e disposição de fármacos a favor do paciente.

A identificação de substratos e de inibidores de transportadores em animais atrelada ao polimorfismo genético da proteína transportadora já permite à indústria farmacêutica uma previsão de efeitos colaterais como hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, além de definir pacientes mais susceptíveis a eles. Interações não somente entre fármaco e transportador, mas entre alimento e transportador e entre fármacos também já podem ser examinadas de antemão. No futuro próximo talvez tais interações possam ser mais bem contornadas através da individualização dos tratamentos farmacológicos melhorando os tratamentos oferecidos hoje à população. Do mesmo modo, os transportadores poderão ser alvo do desenvolvimento de novos

fármacos, como já está ocorrendo no caso dos antidepressivos que estão sendo planejados para atuar sobre os transportadores OCT3, visando a redução da remoção de serotonina, dopamina e noraepinefrina da fenda sináptica.

6. Referências

- 1.ABE, T. et al. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 24, p. 17159-63, 1999.
- 2.ALREFAI, W. A.; GILL, R. K. Bile acid transporters: structure, function, regulation, and pathophysiological implications. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 10, p. 1803-23, 2007.
- 3.AMPHOUX, A. et al. Differential pharmacological *in vitro* properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain. **Neuropharmacology**, v. 50, n. 8, p. 941-52, 2006.
- 4.APIWATTANAKUL, N. et al. Transport properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by organic anion transporter 1 expressed in xenopus laevis oocytes. **Molecular Pharmacology**, v. 55, p. 847-854, 1999.
- 5.BITTENCOURT, R. I. et al. Leucemia mielóide aguda: o olhar dos anos 2000 no serviço de hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 3, p. 202-07, 2008.
- 6.BLUMGART, L. **Surgery of the liver, biliary tract and pancreas**. 4. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006. Cap. 6, v.1.
- 7.BREEDVELD, P. et al. Mechanism of the pharmacokinetic interaction between methotrexate and benzimidazoles: potential role for breast cancer resistance protein in clinical drug drug interactions. **Cancer Research**, v.64, p.5804-11, 2004.
- 8.BURCKHARDT, G.; BURCKHARDT, B. C. *In vitro* and *in vivo* evidence of the importance of organic anions transporters (OAT's) in drug therapy. In: FROMM, M. F.; KIM, R. B. (Eds). **Drug Transporters: Handbook of Experimental Pharmacology**. Heidelberg: Springer, 2011.
- 9.CASCORBI, I. P-Glycoprotein: tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations. In: FROMM, M. F.; KIM, R. B. (Eds). **Drug Transporters: Handbook of Experimental Pharmacology**. Heidelberg: Springer, 2011.
- 10.CHAN, E. C. Y. et al. Direct toxicity effects of sulfo-conjugated troglitazone on human hepatocytes. **Toxicology Letters**, v. 195, p. 135-41, 2010.
- 11.CHEN, Z. et al. Transport of methotrexate, methotrexate polyglutamates, and 17 β -estradiol 17-(β -D-glucuronide) by ABCG2: effects of acquired mutations at R482 on methotrexate transport. **Cancer Research**, v.63, p.4048-54, 2003.

12. CHOI, M.; SONG, I. Organic cation transporters and their pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. **Drug Metabolism Pharmacokinetic**, v. 23, p. 243-53, 2008.
13. CUI, Y. et al. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 276, p. 9626–9630, 2001.
14. DANO, K. Active outward transport of daunomycin in resistant ehrlich ascites tumor cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes**, v. 323, p. 466-83, 1973.
15. DAVIT-SPRAUL, A. et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 4, p. 1-12, 2009.
16. DAWSON, P. A. Bile secretion and the enterohepatic circulation. In: FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L. S.; BRANDT, L. J. **Feldman and Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology / diagnosis/ management**. 9.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. Cap. 64, v. 1.
17. DEVLIN, T. M. **Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas**. 6.ed. São Paulo: Blücher, 2007. Cap. 12.
18. DRESSER, G. et al. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide – mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 71, p. 11-20, 2002.
19. DOYLE, L. A. et al. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. **Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, p. 15665-70, 1998.
20. EL-SHEIKH, A. A. K.; MASEREEUW, R.; RUSSEL, F. G. M. Mechanisms of renal anionic drug transport. **European Journal of Pharmacology**, v. 585, p. 245-55, 2008.
21. ELLISON, N.M.; SERVI, R. J. Acute renal failure and sudden death following sequential intermediate-dose methotrexate and 5-FU: a possible adverse effect dueto concomitant indomethacin administration. **Cancer Treatment Reviews**, v. 69, p. 342–43, 1985.
22. ENOKIZONO, J.; KUSUHARA, H.; SUGIYAMA, Y. Effect of breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) on the disposition of phytoestrogens. **Molecular Pharmacology**, v. 72, n. 4, p.967-75, 2007.
23. EYAL, S.; HSIAO, P.; UNADKAT, J. D. Drug interactions at the blood-brain barrier: fact or fantasy? **Pharmacology & Therapeutics**, v. 123, p. 80-104, 2009.

- 24.FUNAKOSHI, S. et al. Role of p-glycoprotein in pharmacokinetics and drug interactions of digoxin and β -methyl digoxin in rats. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 7, p. 1455-63, 2003.
- 25.FRENIA, M.L.; LONG, K.S. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 26, p. 234–37, 1992.
- 26.GIACOMINI, K. M.; SUGIYAMA, Y. Membrane transporters and drug response. In: BRUNTON, L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12. ed. New York: MCGraw-Hill, 2011. Cap.5.
- 27.GIACOMINI, K. et al. Membrane transporters in drug development. **Nature Reviews: Drug Discovery**, v. 9, p. 215-235, 2010.
- 28.GRANDJEAN-FORESTIER, F. et al. The glycoprotein 170 : just a multidrug resistance protein or a protean molecule? In: BOUMENDJEL, A.; BOUTONNAT, J.; ROBERT, J. (Eds). **ABC Transporters and Multidrug Resistance** . New Jersey: John Wiley & Sons, 2009. Cap. 1.
- 29.GRAHAM, G. et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 50, n. 2, p. 81-98, 2011.
- 30.GREER, M. et al. Cell based approaches for evaluation of drug-induced liver injury. **Toxicology**, v. 268, p. 125-31, 2010.
- 31.GROVER, A.; BENET, L. Z. Effects of drug transporters on volume of distribution. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 11, n. 2, p. 250-61, 2009.
- 32.GRÜNDEMANN, D. et al. Transport of monoamine transmitters by the organic cation transporter type 2, OCT2. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 273, n. 20, p. 30915-20, 1998.
- 33.GUI, C. et al. Effect of pregnane x receptor ligands on transport mediated by human OATP1B1 and OATP1B3. **European Journal of Pharmacology**, v. 584, p. 57–65, 2008.
- 34.GUPTA, A. et al. Cyclosporin A, tacrolimus and sirolimus are potent inhibitors of the human breast cancer resistance protein (ABCG2) and reverse resistance to mitoxantrone and topotecan. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, v.58, p.374-83, 2006.
- 35.HASANNEJAD, H. et al. Interactions of human organic anion transporters with diuretics. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 308, p. 1021–29, 2004.
- 36.HAGENBUCH, B.; MEIER, P. J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily,

new nomenclature and molecular/ functional properties. **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**, v. 447, p. 653-665, 2003.

37. HENNESSY, M. ; SPIERS, J.P. A primer on the mechanics of P-glycoprotein the multidrug transporter. **Pharmacological Research**, v. 55, n.1, p.1-15, 2007.
38. HIRANO, M. et al. Drug-drug interaction between pitavastatin and various drugs via OATP1B1. **Drug Metabolism And Disposition**, v. 34, n. 7, p. 1229-1236, 2006.
39. HOSOYAMADA, M. et al. Molecular cloning and functional expression of a multispecific organic anion transporter from human kidney. **American Journal of Physiology: renal physiology**, v. 276, p. F122-F128, 1999.
40. HOLLAND, M.L. et al. The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant derived cannabinoids. **British Journal of Pharmacology**, v.152, p.815-24, 2007.
41. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Carcinoma de pequenas células de pulmão. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, p. 149-152, 2003.
42. JARIYAWAT, S. et al. The interaction and transport of β -lactam antibiotics with the cloned rat renal organic anion transporter 1. **The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, v. 290, n. 2, p. 672-77, 1999.
43. JONKER, J. W. et al. Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, p. 1651- 56, 2000.
44. JONKER, J. W. et al. The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. **Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n.24, p. 15649 –54, 2002.
45. JONKER, J. W. et al. The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. **Nature Medicine**, v.11, n.2, p.127-29, 2005.
46. KALLIOKOSKI, A.; NIEMI, M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. **British Journal of Pharmacology**, v. 158, p. 693 –705, 2009.
47. KALLIOKOSKI, A. **Effects of SLC01B1 polymorphism on the pharmacokinetics of the oral antidiabetic drugs repaglinide, nateglinide, rosiglitazone, and pioglitazone.** Finland: Pharmacology, University of Helsinki, Department of Clinical, 2008.

- 48.KALLIOKOSKI, A. et al. SLCO1B1 polymorphism and oral antidiabetic drugs. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 107, p. 775- 81, 2010.
- 49.KIM, R. et al. Polymorphic variants of the human bile salt export pump (ABCB11): functional characterization and interindividual variability. **Pharmacogenet Genomics**, v. 20, p. 45-57, 2011.
- 50.KIM, Y. H. et al. Expression of breast cancer resistance protein is associated with a poor clinical outcome in patients with small-cell lung cancer. **Lung Cancer**, v. 65, p. 105-111, 2009.
- 51.KOEPSSELL, H.; LIPS, K.; VOLK, C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. **Pharmaceutical Research**, v. 24, p. 1227-51, 2007.
- 52.KOEPSSELL, H.; ENDOU, H. The SLC22 drug transporter family. **Pflugers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 447, n. 424, p. 666–76, 2004.
- 53.KÖNIG, J. et al. Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide. **The Journal Of Biological Chemistry**, v. 275, n. 30, p. 23161-68, 2000.
- 54.KULLAK-UBLICK, G. A. et al. Organic anion transporting polypeptide B (OATP B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. **Gastroenterology**, v. 120, p. 525-33, 2001.
- 55.KWAN, P.; BRODIE, T.J. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. **Epilepsia**, v.46, n. 2, p. 224-35, 2005.
- 56.LAGAS, J.S. et al. Transport of diclofenac by breast cancer resistance protein (ABCG2) and stimulation of multidrug resistance protein 2 (ABCC2) mediated drug transport by diclofenac and benzbromarone. **Drug Metabolism and Disposition**, v.37, n.1, p.129-136, 2009.
- 57.LEAHEY, E. B. JR. et al. Interaction between quinidine and digoxin. **Jama**, v. 240, n. 6, p. 533-534, 1978.
- 58.LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. (Ed). **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 6 ed. Philadelphia. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- 59.LEGGAS, M. et al. Gefitinib modulates the function of multiple ATP binding cassette transporters in vivo. **Cancer Research**, v.66, p. 4802-7, 2006.
- 60.LING, V.; JULIANO, R.. A surface glycoprotein modulating drug permeability in chinese hamster ovary cell mutants. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes**, v. 455, p. 152-162, 1976.

- 61.LIPS, K. S. Polyspecific cation transporters mediate luminal release of acetylcholine from bronchial epithelium. **American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology**, v. 33, p. 79-88, 2005.
- 62.MACEDO, A.; MARQUES, C. Prurido generalizado na gravidez: a propósito de um caso clínico. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 16, p. 388-93, 2000.
- 63.MANDERY, K. et al. Influence of the flavonoids apigenin, kaempferol, and quercetin on the function of organic anion transporting polypeptides 1A2 and 2B1. **Biochemical Pharmacology**, v. 80, p. 1746-53, 2010.
- 64.MASEREEUW, R.; RUSSEL, F. G. M. Therapeutic implications of renal anionic drug transporters. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 126, p. 200-16, 2010.
- 65.MATSUSHIMA, S. et al. Identification of the hepatic efflux transporters of organic anions using double-transfected Madin-Darby canine kidney II cells expressing human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)/multidrug resistance-associated protein 2, OATP1B1/multidrug resistance 1, and OATP1B1/ breast cancer resistance protein. **The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, v. 314, n. 3, p.1059-67, 2005.
- 66.MATOS, F. et al. Avaliação da inflamação de vias aéreas em asmáticos após o teste de broncoprovocação com metacolina. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, p. 171- 76, 2001.
- 67.MEIER, P. J.; STIEGER, B. Bile salt transporters. **Annual Reviews**, v. 64, p. 635-61, 2002.
- 68.MEIER, Y. et al. Interindividual variability of canalicular ATP-binding- cassette (ABC)-transporter expression in human liver. **Hepatology**, v. 44, n.1, p.62-74, 2006.
- 69.MEYER ZU SCHWABEDISSEN, H. E.; KROEMER, H. K. *In vitro* and *in vivo* evidence for the importance of breast cancer resistance protein transporters (BCRP/MXR/ABCP/ABCG2). In: FROMM, M. F.; KIM, R. B. (Eds). **Drug Transporters: Handbook of Experimental Pharmacology**. Heidelberg: Springer, 2011.
- 70.MERINO, G. et al. Sex-dependent expression and activity of the ATP-binding cassette transporter breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in liver. **Molecular Pharmacology**, v. 67, p. 1765-1771, 2005.
- 71.MERINO, G. et al. Breast cancer resistance protein (bcrp/abcg2) transports fluoroquinolone antibiotics and affects their oral availability, pharmacokinetics, and milk secretion. **Drug Metabolism And Disposition**, v. 34, n.4, p.690-95, 2006.

- 72.METZGER, I. F.; SOUZA-COSTA, D. C.; TANUS-SANTOS, J. E. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina, Ribeirão Preto**. v. 39, n. 4, p. 515-21, 2006.
- 73.MINUESA, G. et al. Transport of lamivudine (3TC) and high-affinity interaction of nucleoside reverse transcriptase inhibitors with human organic cation transporters 1, 2, and 3. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 329, p. 252-61, 2009.
- 74.MIYAKE, K. et al. Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantroneresistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes. **Cancer Research**, v. 59, p. 8-13, 1999.
- 75.MIZUNO, N. et al. Impact of drug transporter studies on drug discovery and development. **Pharmacological Reviews**, v. 55, p. 425-61, 2003.
- 76.MIZUNO, N.; SUGIYAMA, Y. Drug transporters: their role and importance in the selection and development of new drugs. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 17, n. 2, p. 93-108, 2002.
- 77.MORGAN, R. E. et al. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. **Toxicological Sciences**, v. 118, p. 485-500, 2010.
- 78.MULATO, A. S.; HO, E. S.; CIHLAR, T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs efficiently reduce the transport and cytotoxicity of adefovir mediated by the human renal organic anion transporter 1. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 295, p. 10-15, 2000.
79. MRUK', D. D.; SU, L.; CHENG; C. Y. Emerging role for drug transporters at the blood–testis barrier. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 32, n.2, p. 99-106, 2011.
- 80.NELSON, D.; COX, M. **Lehninger Princípios de Bioquímica**. 4.ed. Nova York: Sarvier, 2006.
81. NEUHOFF, S. et al. pH-dependent bidirectional transport of weakly basic drugs across Caco-2 monolayers: implications for drug–drug interactions. **Pharmaceutical Research**, v. 20, p. 1141-48, 2003.
- 82.NI, Z.; MAO, Q. ATP-binding cassette efflux transporters in human placenta. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v.12, p.674-85, 2011.
- 83.NIES, A. T. et al. Organic cation transporters (OCT's, MATE's), *In vitro* and *in vivo* evidence for the importance in drug therapy. In: FROMM, M. F.; KIM, R. B. (Eds). **Drug Transporters: Handbook of Experimental Pharmacology**. Heidelberg: Springer, 2011.

- 84.PAN, G.; GIRI, N.; ELMQUIST, W.F. Abcg2/Bcrp1 mediates the polarized transport of antiretroviral nucleosides abacavir and zidovudine. **Drug Metabolism and Disposition**, v.35, n.7, p. 1165-73, 2007.
- 85.PARK, T. et al. Possible association of SLC22A2 polymorphisms with aspirin-intolerant asthma. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 155, p. 395–402, 2011.
- 86.PETERSON, R. H. F.; O'NEIL, J.; BIEDLER, J.L. Some biochemical properties of chinese hamster cells sensitive and resistant to actinomycin D. **The Journal of Cell Biology**, v. 63, p. 773-79, 1974.
- 87.PETZINGER, E.; GEYER, J. Drug transporters in pharmacokinetics. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 372, p. 465-75, 2006.
- 88.PIZZAGALLI, F. et al. Identification of a novel human organic aniontransporting polypeptide as a high affinitythyroxine transporter. **Molecular Endocrinology**, v. 16, n. 10, p. 2283–96, 2002.
- 89.RITSCHEL, W. A.; KEARNS, G. L. **Handbook of Basic Pharmacokinetics – including clinical applications**. 6. ed. Washington: American Pharmacists Association, 2004.
- 90.SATO, M. et al. Involvement of uric acid transporters in alteration of serum uric acid level by angiotensin II receptor blockers. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 3, p. 639-46, 2008.
- 91.SEABRA, B.; DUARTE, R.; SÁ, R. C. Asma, polipose nasal e intolerância à aspirina – uma tríade a recordar. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 12, n.6, p. 709-14, 2006.
- 92.SEITHEL, A. et al. The influence of macrolide antibiotics on the uptake of organic anions and drugs mediated by ATP1B1 and OATP1B3. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 35, p. 779-86, 2007.
- 93.SEKINE,T.; CHA, S. H.; ENDOU, H. The multispecific organic anion transporter (OAT) family. **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**, v. 440, p. 337-50, 2000.
- 94.SEKINE, T.; MIYASAKI, H.; ENDOU, H. Molecular physiology of renal organic anion transporters. **American Journal of Physiology Renal Physiology**. v. 290, p. F251-F261, 2006.
- 95.SEKINE, T.; ENDOU, H. Children's toxicology from bench to bed – drug – induced renal injury (3): drug transporters and toxic nephropathy in childhood. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 34, p. SP259-65, 2009.
- 96.SHUGARTS, S.; BENET, L. Z. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 9, p. 2039 -54, 2009.

97. SHUKLA, S. et al. The calcium channel blockers, 1,4-dihydropyridines, are substrates of the multidrug resistance-linked ABC drug transporter, ABCG2 2006. **Biochemistry**, v. 45, n. 29, p. 8940-51, 2006.
98. SHUKLA, S. et al. The naphthoquinones, vitamin K3 and its structural analogue plumbagin, are substrates of the multidrug resistance-linked ATP binding cassette drug transporter ABCG2. **Molecular Cancer Therapeutics**, v.6, n.12, p.3279-86, 2007.
99. SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5ª edição. Porto Alegre: Editora da UFRGS, Editora da UFSC, 2003.
100. SCHILDKRAUT, J. J.; MOONEY, J. J. Toward a rapidly acting antidepressant: the normetanephrine and extraneuronal monoamine transporter (uptake 2) hypothesis. **American Journal Psychiatric**, v. 161, p. 909-11, 2004.
101. SHEPS, J. A.; LING, V. Preface: the concept and consequences of multidrug resistance. **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**, v.453, n.5, p.545-53, 2007. Da edição intitulada "20 years of ABC transporters".
102. STIEGER, B. Role of the bile salt export pump, BSEP, in acquired forms of cholestasis. **Drug Metabolism Reviews**, v. 42, p. 437- 45, 2010.
103. STIEGER, B. The role of the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) and of the bile salt export pump (BSEP) in physiology and pathophysiology of bile formation. In: FROMM, M. F.; KIM, R. B. (Eds). **Drug Transporters: Handbook of Experimental Pharmacology**. Heidelberg: Springer, 2011.
104. SUZUKI, M. et al. ABCG2 transports sulfated conjugates of steroids and xenobiotics. **The Journal Of Biological Chemistry**, v.278, n.25, p. 22644-49, 2003.
105. SZAKÁCS, G. et al. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nature Reviews*: **Drug Discovery**, v. 5, p. 219-234, 2006.
106. TAKEDA, M. et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interaction with human organic anion transporters. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 302, n. 2, p. 666-71, 2002a.
107. TAKEDA, M. et al. Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal antiviral transport. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 300, n. 3, p. 918-24, 2002b.

- 108.TAKEDA, M. et al. Evidence for a role of human organic anion transporters in the muscular side effects of HMG-CoA reductase inhibitors. **European Journal of Pharmacology**, v. 483, p. 133-38, 2004.
- 109.TAMAI, I. Oral drug delivery utilizing intestinal OATP transporters. **Advanced Drug Delivery Reviews**. 2011. No prelo. doi:10.1016/j.addr.2011.07.007
- 110.TRAUNER, M.; BOYER, J. L. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. **American Physiological Society**, v. 83, p. 633–71, 2003.
- 111.TOZER, T. N.; ROWLAND, M. **Introdução à farmacocinética e à farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica**. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- 112.UWAI, Y. et al. Functional characterization of the rat multispecific organic anion transporter OAT1 mediating basolateral uptake of anionic drugs in the kidney. **FEBS Letters**, v. 483, p. 321-324, 1998.
- 113.VAN DER HEIJDEN, J. et al. Acquired resistance of human T cells to sulfasalazine: stability of the resistant phenotype and sensitivity to non related DMARDs. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 63, p.131-37, 2004.
- 114.VAN HERWAARDEN, A. E. et al. Multidrug transporter ABCG2/breast cancer resistance protein secretes riboflavin (vitamin B2) into milk. **Molecular and Cellular Biology**, v. 27, p. 1247-1253, 2007.
- 115.VANITALLIE, T. B. Gout: epitome of painful arthritis. **Metabolism**, v. 59, p. S32-S36, 2010.
- 116.VAN HERWAARDEN, A. E. Multidrug Transporter ABCG2/Breast Cancer Resistance Protein Secretes Riboflavin (Vitamin B2) into Milk. **Molecular and Cellular Biology**,v.27, n. 4, p.1247–53, 2007.
- 117.WADA, S. et al. Rat multispecific organic anion transporter 1 (rOAT1) transports zidovudine, acyclovir, and other antiviral nucleoside analogs. **The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, v. 294, n. 3, p. 844-49, 2000.
- 118.WANG, F. et al. Prognostic value of the multidrug resistance transporter ABCG2 gene polymorphisms in chinese patients with de novo acute leukaemia. **European Journal of Cancer**, v. 47, p. 1990-99, 2011.
- 119.WOODWARD, O. M. et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. **Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 25, p. 10338-10342, 2009.
- 120.WULTSCH, T. et al. Decreased anxiety in mice lacking the organic cation transporter 3. **Journal of Neural Transmission**, v. 116, p. 689-97, 2009.