

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA



“ESTATINAS, MIOPATIA E EXERCÍCIO FÍSICO”

Roberta Natasa Blaj

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde
Pública

Orientador: Professor Doutor. Carlos Alberto Fontes Ribeiro

Co-Orientador: Professor Doutor. Luiz Miguel Santiago

2014

Agradecimentos

É com enorme satisfação que expresso o meu sincero agradecimento a todos aqueles que, direta ou indiretamente, permitiram o desenvolvimento deste projeto e contribuíram para a minha realização, não só académica, como também pessoal.

Ao Dr. Carlos Fontes Ribeiro, orientador desta tese, pela disponibilidade e conhecimento infindável;

Ao co-orientador, Dr. Luiz Santiago, pela partilha do saber e imprescindíveis sugestões;

À Dra. Paula Abreu, pela simpatia, inteira disponibilidade e apoio incondicional;

À enfermeira Sandra Pereira, pelo apoio e interesse demonstrado;

A todos os intervenientes na investigação no Centro de Saúde de Eiras (profissionais de saúde e utentes);

Aos jovens que voluntariamente aceitaram participar na investigação;

Ao meu namorado, pelo amor incondicional que sempre me levou a superar todas as contrariedades;

À minha família, sem a qual, todo o meu percurso académico não teria sido possível;

A todos, um obrigado inexplicável!

Índice Geral

Agradecimentos	i
Índice Geral	iii
Resumo	v
Abstract.....	viii
Índice de Figuras	xi
Índice de Tabelas	xii
Índice de Gráficos	xiv
Lista de Abreviaturas	xv
Introdução.....	1
A. Enquadramento Teórico	3
1. As doenças cardiovasculares – uma visão científica e socioeconómica.....	8
2. Estatinas.....	10
2.1. Perspetiva histórica na descoberta das estatinas	10
2.2. Propriedades químicas e funcionais das estatinas	12
2.3. Propriedades farmacocinéticas das estatinas	13
2.4. Eficácia das estatinas	15
2.5. Mecanismo de ação das estatinas	19
2.6. Efeitos pleiotrópicos das estatinas	20
2.7. Efeitos adversos das estatinas	28
3. Miopatia.....	33
3.1. Miopatia e musculatura esquelética	33
3.2. Classificação das miopatias.....	33
3.3. Terminologia para os problemas musculares.....	35
3.4. Monitorização da creatina cinase (CK)	36
3.5. Incidência da miopatia associada à toma de estatinas	40
3.6. Manifestações clínicas da miopatia associada à toma de estatinas	41
3.7. Impacto da miopatia induzida pelas estatinas	42
3.8. Terapêutica em dias alternados	43

3.9. Mecanismos patofisiológicos da miopatia associada à toma de estatinas	44
3.10. Fatores predisponentes à miopatia	50
4. Exercício físico	58
4.1. Influência do exercício físico na miopatia induzida pelas estatinas	58
B. Investigação Empírica	67
Objetivos	69
Material e Métodos	71
Resultados.....	79
Discussão.....	97
Conclusão	113
Referências Bibliográficas	115
Anexos.....	127
Anexo a) – Questionário: “Estatinas, miopatia e exercício físico”	128
Anexo b) – Consentimento informado referente ao Questionário: “Estatinas, miopatia e exercício físico”	133
Anexo c) – Consentimento informado referente a Investigação com Medicamento	139
Anexo d) – Protocolo experimental para a Investigação com Medicamento	142

Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e morbidade nos países industrializados, constituindo um grave problema de saúde pública. A hipercolesterolemia representa um importante fator causal dessas doenças. As estatinas, ou inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase, são os agentes mais efetivos no tratamento da hipercolesterolemia. A miopatia é o efeito adverso mais frequentemente associado às estatinas, podendo ocorrer elevações assintomáticas da creatina cinase e rabdomiólise com manifestações mais graves que podem pôr a vida em risco. Os mecanismos através dos quais as estatinas induzem miopatia ainda são incertos, sendo embora reconhecida a probabilidade dos efeitos miotóxicos das estatinas aquando da associação com a prática de exercício físico.

Objetivos

- Averiguar se a miopatia associada à toma de estatinas é agravada pelo exercício físico;
- Verificar se o sexo e a idade dos indivíduos condicionam a escolha da estatina;
- Objetivar se os indivíduos que tomam estatinas têm um padrão alimentar diferente;
- Determinar se a escolha da estatina limita o exercício físico aeróbio regular e se este aumenta os níveis da CPK nos pacientes que tomam estatinas;
- Verificar se a miopatia é um efeito adverso frequente das estatinas na região Centro de Portugal;
- Objetivar a influência do exercício físico, moderado e intenso, com e sem Atorvastatina 80mg, nos níveis sanguíneos da CPK.

Métodos

Foram realizados três estudos:

1: Observacionais:

1.a) Aplicação de um inquérito na Unidade de Saúde Familiar Topázio, Centro de Saúde de Eiras, Coimbra;

1.b) Investigação de base de dados na Unidade de Farmacovigilância do Centro;
2: Investigação com medicamento: Experiência prática que decorreu no ginásio Físicamente, em São Martinho do Bispo, Coimbra.

Resultados

Estudo 1.a)

O sexo e a idade dos indivíduos não influenciaram a utilização de uma estatina mais ou menos potente;

Os utilizadores de estatinas não seguiam uma dieta variada e equilibrada e a maior parte deles (66%) não praticava exercício físico aeróbio regular, e os que praticavam apenas o executavam, na maior parte das vezes, com uma intensidade reduzida;

Não se verificou aumento nos níveis da CK após o início do tratamento com estatinas nem mesmo aquando da prática regular de exercício físico aeróbio.

Estudo 1.b)

É baixa a frequência de Reações Adversas ao medicamento (estatinas) na base de dados da Unidade de Farmacovigilância do Centro. Dos 2453 casos de RAM, 64, dizem respeito às estatinas. Dessas 64 notificações, 21 descreviam diversas formas de miotoxicidade associadas à toma desses hipolipemiantes, o que equivale a 32,8% das notificações. Foram consideradas graves 9 dessas reações (42,9%).

Estudo 2.

A Atorvastatina administrada em doses elevadas não teve efeito nos níveis sanguíneos da CK, nem quando administrada isoladamente nem quando repetidamente.

O exercício físico, mesmo quando executado a um nível moderado, aumentou os níveis da CPK.

Conclusões

Não se verificou a ocorrência de miopatia associada a toma de estatinas, mesmo aquando da utilização de doses elevadas de atorvastatina administradas repetidamente e a prática de exercício físico intenso, que foi comprovado pelos níveis de CK e ausência de sintomatologia. Este aspeto foi complementado pelo reduzido número de casos de RAM de miopatia associada à toma de estatinas, registados na região Centro de Portugal.

Somente o exercício físico teve influência nos níveis da CPK, mesmo quando praticado com intensidade moderada.

Palavras-chave

Estatinas, exercício físico, inibidores da HMG-CoA redutase, miopatia, miotoxicidade muscular

Abstract

Introduction

The cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity in the industrialized countries, meaning a serious public health problem. Hypercholesterolemia plays an important causal role on those diseases. Statins or 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors are the most effective agents in hypercholesterolemia treatment. Myopathy is statins most common side effect. It may occur asymptomatic elevations in creatine kinase levels and rhabdomyolysis with life-threatening manifestations. The mechanisms influencing statin myopathy remain unclear but there is growing evidence suggesting that probability of statin myotoxicity increases with physical exercise.

Aim

- Inquire if statin myopathy is exacerbated by exercise;
- Check if individuals sex and age influence statin's choice;
- Objectify if individuals taking statins have different eating habits;
- Determine if statin's choice limits regular aerobic exercise and if this increases CPK levels on patients taking statins;
- Check if myopathy is a common adverse effect of statins, in central Portugal;
- Objectify the influence of moderate and intense physical exercise, with and without Atorvastatin 80 mg, in blood levels of CPK.

Methods

There were undertaken three studies:

1: Observational:

1.a) Administration of a survey questionnaire in the Family Health Unit Topázio, Health Center Eiras, Coimbra;

1.b) Database research in Center Pharmacovigilance Unit;

2:Drug experiment: Practical experience in Fisicamente gymnasium, located on São Martinho do Bispo, Coimbra.

Results

Study 1.a)

Sex and age did not influence the use of a more or less potent statin;

Statins users do not have a diverse and balanced diet and most of them (66%) do not practice regular aerobic exercise, and those who practice do it, in the most cases, with low intensity;

There was no CK levels rise after the beginning of statin therapy, not even in cases of regular aerobic exercise.

Study 1.b)

There are few adverse drug (statins) reactions reported in Center Pharmacovigilance Unit database. Of the 2453 cases of RAM, 64 relate to statins. Of these 64 reports, 21 described various forms of myotoxicity associated with taking these cholesterol lowering agents, which equates to 32.8% of notifications. 9 cases were considered serious (42.9%).

Study 2.

High-dose atorvastatin loadings had no effect on CK blood levels, no matter one-time administered or repeatedly administered.

Exercise, even when practiced at a moderate intensity level, increased CPK levels.

Conclusions

There was no occurrence of statin myopathy, not even after repeated high-dose atorvastatin loadings and was practiced exercise with high intensity, confirmed by the CK levels and the absence of symptoms. This fact echoes the small number of statins myopathy cases registered in central Portugal. Only physical exercise influenced the CPK levels, even when practiced at a moderate intensity level.

Key-words

Statins, physical exercise, HMG-CoA reductase inhibitors, myopathy, myotoxicity

Índice de Figuras

Figura 1 – Estrutura química das estatinas atualmente existentes no mercado (adaptado de Endo, Kuroda e Tsujita ⁹)	12
Figura 2 - Via da biossíntese do colesterol	19
Figura 3 - Regulação da expressão e atividade da eNOS pelas estatinas, Rho, ROCK(adaptado de Rikitake e Liao ³⁵).....	26
Figura 4 - Os possíveis mecanismos através dos quais as estatinas podem provocar dano muscular(adaptado de Needham e Mastaglia ⁹⁷); P-P-pirofosfato; Ca ²⁺ - cálcio; ↓ - redução.	45
Figura 5 - Sinalização apoptótica mediada pela mitocôndria(adaptado de Dricks e Jones ¹¹²).	48
Figura 6 - Esquema hipotético da apoptose induzida pelas estatinas nas células do músculo-esquelético.....	50
Figura 7 - Potenciais mecanismos para a exacerbação da miopatia aquando da toma de estatinas e prática de exercício físico (adaptado de Meador e Huey ⁶⁰).	61

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Propriedades farmacocinéticas das estatinas(adaptado de Schachter ¹³).	13
Tabela 2 - Tipos de miopatias e causas comuns para as mesmas(adaptado de Cleveland Clinic ⁶¹)	35
Tabela 3 - Manifestações da miopatia associada a toma de estatinas, de acordo com ACC/AHA/NHLBI, NLA e FDA(adaptado de Joy e Hegele ⁶²)	35
Tabela 4 - Elevações dos níveis de creatina cinase (adaptado de Joy e Hegele ⁶²)	36
Tabela 5 - Fatores de risco para a miopatia induzida pelas estatinas	51
Tabela 6 - As principais interações farmacológicas com estatinas e o mecanismo de interação proposto(adaptado de Corsini e Bellosta ¹²⁵).....	55
Tabela 7 - Classificação da atividade física (adaptado de World Health Organization ¹⁴⁴)..	60
Tabela 8 - Sexo dos inquiridos	80
Tabela 9 - Idade dos inquiridos	80
Tabela 10 - Co-morbidade(s) dos inquiridos, para além da hipercolesterolemia	82
Tabela 11 - Co-medicação dos inquiridos, para além da estatina	83
Tabela 12 - Estatinas (por DCI) utilizadas pelos inquiridos	84
Tabela 13 - Correlação entre o tipo de estatina utilizado e o sexo dos inquiridos	85
Tabela 14 - Número de refeições ao dia realizadas pelos inquiridos	85
Tabela 15 - Intensidade do exercício físico regular praticado pelos inquiridos	86
Tabela 16 - Relação entre as estatinas (por DCI) utilizadas pelos inquiridos e a prática de exercício físico regular	86
Tabela 17 - Relação entre o tipo de estatina utilizado pelos inquiridos e a prática de exercício físico regular	87
Tabela 18 - Aumento da CK dos inquiridos após início da terapêutica com estatinas.....	88
Tabela 19 - Número de notificações de miopatia relacionadas com a toma de estatinas recebidas pela UFC entre Janeiro de 2001 e Março de 2014 (Fonte: base de dados da UFC)	88
Tabela 20 - Manifestações de miopatia associadas a toma de estatinas, de acordo com ACC/AHA/NHLBI, registadas na UFC entre Janeiro de 2001 e Março de 2014 (Fonte: Base de dados da UFC)	89
Tabela 21 - Identificação da estatina por DCI e respetivos casos de miopatia notificados (Fonte: Base de dados da UFC)	90
Tabela 22 - Associação entre as estatinas (DCI e nome comercial) e o número de casos de miopatia notificados na UFC (Fonte: Base de dados da UFC).....	91

Tabela 23 - Associação entre as estatinas (DCI e nome comercial) e caracterização da RAM desencadeada quanto ao conhecimento prévio, a gravidade e a causalidade (Fonte: Base de dados UFC)	92
Tabela 24 - Caracterização dos casos de miopatia pelas estatinas quanto ao conhecimento prévio, gravidade e causalidade (Fonte: Base de dados UFC)	92
Tabela 25 - Associação entre as estatinas (DCI e nome comercial) e a caracterização da RAM desencadeada quanto ao critério de gravidade e evolução (Fonte : Base de dados da UFC)	93
Tabela 26 - Idade dos indivíduos incluídos nas notificações de miopatia associada à toma de estatinas na UFC (Fonte: Base de dados da UFC)	94
Tabela 27 - Valores de CPK obtidos na experiência realizada no Ginásio Fisicamente.....	94

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – As principais causas de mortalidade em Portugal ⁴	8
Gráfico 2 – Equivalência terapêutica das diferentes estatinas: redução percentual de c-LDL vs dose ¹⁸	16
Gráfico 3 - Nível de escolaridade dos inquiridos	81
Gráfico 4 - Atividade profissional dos inquiridos	81
Gráfico 5 - Estatinas (por DCI) e respetiva dosagem, utilizadas pelos inquiridos	84
Gráfico 6 - Influência da Atorvastatina 80mg e do exercício físico nos níveis da CK.....	96

Lista de Abreviaturas

ACC/AHA/NHLBI - *American College of Cardiology, American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute*

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AFCAPS/TexCAPS - *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*

ALT - Alanina aminotransferase

AS - Aterosclerose subclínica

ASCOT-LLA - *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Lipid-lowering Arm*

AST - Aspartato Aminotransferase

ATP – Adenosine Trifosfato

ATP-CP – Adenosina Trifosfato Fosfocreatina

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CARE - *Cholesterol and Recurrent Events*

c-HDL – Lipoproteína de elevada densidade

CI – Consentimento Informado

CIMC – Complexo íntima-média carotídeo

CK – Creatina cinase

c-LDL – Lipoproteína de baixa densidade

C_{max} – Concentração máxima

CoQ10 – Coenzima Q10 ou ubiquinona

CPK – Creatinofosfoquinase

CTTC - *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*

CYP450 – Citocromo P450

DCV – Doença Cardiovascular

DE – Disfunção erétil

eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial

ESC/EAS - Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Europeia da Aterosclerose

FDA – *Food and Drug Administration*

FPP – Farnesil-pirofosfato

GGPP - Geranilgeranil-pirofosfato

GTPase – Enzima hidrolase da guanosina trifosfato

HMG-CoA - 3 -hidroxi 3-metilglutaril coenzima A

HPS - *Heart Protection Study*

Hsp – Proteínas de choque térmico

ICAM-1 - Molécula de adesão intracelular-1

ILD - Doença Intersticial Pulmonar

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

INSP – Instituto Nacional de Saúde Pública

JUPITER - *Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*

LIPID - *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*

MAPK – Proteínas quinase ativadas por mitogénio

MET – Equivalente metabólico

mRNA– RNA mensageiro

NADP – Nicotinamida adenina difosfato

NADPH – Nicotinamida adenina difosfato (forma reduzida)

NF-kB – Fator nuclear Kappa B

NLA - *National Lipid Association*

NO – Óxido nítrico

OMS - Organização Mundial de Saúde

OATPS - *Organic Anion Transporting Polypeptides*

oxLDL - Lipoproteína de baixa densidade oxidada

P-gp – Glicoproteína-P

PRIMO - *The Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions*

ROS – Espécies de oxigénio reativas

RyR – Recetores rianóides

4S - *Scandinavian Simvastatin Survival Study*

SAA - Amilóide A sérica

SEAS - *Effect of Simvastatin and Ezetimibe on Clinical Outcomes in Patients with Aortic Stenosis*

SREBP – Proteínas de Ligação ao Elemento Regulador de Esterol

TG – Triglicerídeos

Tmax - Tempo no qual a concentração máxima é atingida

TNF-alfa – Fator de Necrose Tumoral alfa

UFC – Unidade de Farmacovigilância do Centro

TNT - *Treating for New Targets*

ULN – Limite superior normal

UPP – Via ubiquitina-proteassoma

VIVA – Estudo Epidemiológico de Avaliação de Risco Cardiovascular em Portugal

WOSCOPS - *West of Scotland Coronary Prevention Study*

Introdução

Na atualidade, é inquestionável o papel dos medicamentos na vida dos seres humanos. Eles constituem um dos principais recursos na prevenção e na luta contra a doença, bem como na promoção da qualidade de vida. Ao longo da história, no que diz respeito à saúde pública, deparamo-nos com uma melhoria significativa na saúde dos indivíduos, fruto não só do desenvolvimento social e económico e do avanço da medicina mas também de um maior acesso aos medicamentos.

Em consequência, em meados do século XX, destaca-se a profunda alteração nos padrões de mortalidade e morbidade, conhecida como a transição para a 2ª era da Saúde Pública, observada sobretudo nos países mais industrializados não só da Europa como também da América do Norte. Como ilustração, evidencie-se a redução acentuada da mortalidade infantil e da mortalidade por doenças infecciosas.

Todos os fatores acima destacados, que tiveram influência na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos, contribuíram para um aumento significativo da esperança de vida e o consequente envelhecimento das populações, o qual, por sua vez, originou um acréscimo da mortalidade, principalmente por patologias cardiovasculares¹.

Porém, a utilização generalizada de medicamentos pela população pode também gerar um impacto negativo na Saúde Pública. Este aspeto é traduzido na ocorrência cada vez mais frequente de doenças ou síndromes associados ao uso dos mesmos. Como sabemos, os medicamentos são “corpos estranhos” biologicamente ativos, pelo que não é de estranhar a possibilidade de desencadearem efeitos nocivos, mais ou menos graves.

A tragédia da Talidomida, reconhecida em 1962, contribuiu para a atribuição da característica de problema de Saúde Pública às Reações Adversas aos Medicamentos.

O registo sistemático das reações adversas ocorreu a partir de 1960 pela *Food and Drug Administration* (FDA). Na mesma década, a OMS adotou o conceito de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), que define como “reação a um medicamento, nociva e inesperada que ocorreu com a dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica”.

Em Portugal, em 1992, foi criado o Sistema Nacional de Farmacovigilância. No entanto, o número reduzido de notificações enviadas ao mesmo contribuiu para a sua

descentralização. A partir de 2000, foram criadas as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) nas diversas Regiões de Saúde de Portugal Continental, nomeadamente as Unidades de Farmacovigilância do Norte, do Sul, do Centro e de Lisboa e Vale do Tejo. Tal como foi suposto, o número de notificações aumentou significativamente após a descentralização do SNF.

No entanto, apesar do aumento verificado nas notificações ao longo dos anos, ainda estamos perante um panorama de subnotificação. Tanto os profissionais de saúde como nós, cidadãos, devemos estar cientes desta problemática e, sempre que tivermos oportunidade, devemos ter um papel ativo. Todas as reações adversas devem ser notificadas, independentemente de serem graves / não graves, esperadas / não esperadas.

Como foi referido, as reações adversas aos medicamentos são consideradas um problema de saúde pública devido à sua magnitude, transcendência e vulnerabilidade. Sendo aluna do Mestrado em Saúde Pública, é deveras interessante abordar esta temática, na medida em que é uma vertente sem grande destaque tanto nas aulas como em projetos de dissertação anteriormente elaborados neste mestrado.

Para além disso, estando ciente da necessidade de uma atenção cada vez mais direcionada para a Farmacovigilância em Portugal, e sendo esta uma área que me despertou interesse desde a minha formação base, optei por enquadrar o meu projeto de dissertação nesta temática.

Nesse sentido, decidi eleger uma patologia com elevada incidência no nosso país, a classe de fármacos mais utilizados no tratamento da mesma e investigar acerca da reação adversa mais comum.

Sendo a hipercolesterolemia muito prevalente em Portugal, e como as estatinas são o seu principal tratamento, decidi averiguar acerca destes hipolipemínicos relativamente ao efeito adverso mais comum. Desde modo, através da pesquisa exaustiva que realizei, concluí que a miopatia é frequentemente associada à toma de estatinas.

A prática regular de exercício físico produz modificações favoráveis no perfil lipídico, porém, de entre os fatores predisponentes à miopatia relacionada com a toma de estatinas, o exercício físico é considerado a principal causa², merecendo deste modo um especial destaque.

Nesse sentido, decidi realizar uma investigação que associasse estas três vertentes: estatinas, miopatia e exercício físico. Após me debruçar sobre a temática, concluí que os estudos existentes até a data apresentam dados controversos e inconclusivos, principalmente no que diz respeito à influência do exercício físico na miopatia induzida pelas estatinas.

Neste quadro, através de uma investigação descritivo-correlacional, pretendeu-se averiguar se a miopatia associada à toma de estatinas é agravada pelo exercício físico.

Com esse intuito foi realizada uma pesquisa bibliográfica exaustiva em livros, artigos científicos, documentos *on line*, consultada a base de dados do Centro de Farmacovigilância do Centro e foram aplicados questionários a utentes e médicos do Centro de Saúde de Eiras. Para além disso, foi realizada uma investigação com indivíduos saudáveis, no Ginásio Fisicamente em São Martinho do Bispo, Coimbra.

A dissertação encontra-se dividida em duas partes. Na primeira, procede-se a uma revisão bibliográfica no que diz respeito a esta temática (estatinas, miopatia e exercício físico). A segunda parte é dedicada ao meu contributo pessoal, onde se caracterizam, apresentam e discutem os resultados da presente investigação, bem como se destacam as principais conclusões. Esta parte culmina com a exposição das limitações do trabalho e das perspetivas futuras.

A investigação será fundamental, principalmente para a área médica, aquando da recomendação da prática de exercício físico a indivíduos que tomam estatinas, bem como para a sensibilização dos profissionais de saúde e utentes no que diz respeito à questão da subnotificação em Portugal. Para além disso, poderá ser útil para peritos na área que pretendam desenvolver projetos ou até realizar ensaios clínicos com o intuito de

investigarem outros dados em falta relativamente à questão da relação entre o exercício físico e a miopatia associada à toma de estatinas, uma vez que esta é uma área bastante promissora, porém ainda repleta de lacunas.

A. Enquadramento Teórico

1. As doenças cardiovasculares – uma visão científica e socioeconómica

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e morbilidade nos países mais industrializados, constituindo um grave problema de saúde pública. Por ano, acarretam cerca de 17 milhões de mortes em todo o mundo, sendo que 4 milhões se verificam na Europa.³

O panorama português, à semelhança dos restantes países europeus, não é positivo, no que diz respeito a esta problemática.⁴

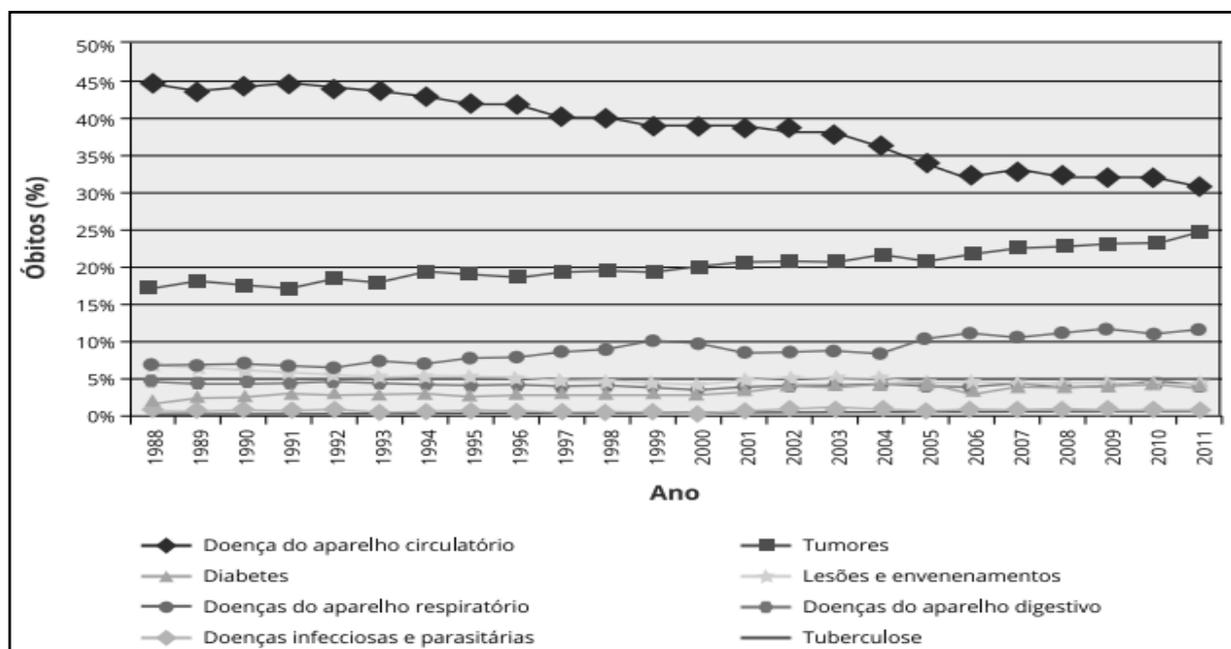


Gráfico 1 – As principais causas de mortalidade em Portugal ⁴

Como pode ser observado, nas duas últimas décadas, verificou-se na população portuguesa uma notória redução da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares ou doenças do aparelho circulatório. No entanto, apesar desta tendência, estas ainda constituem a principal causa de morte em Portugal.

Um estudo efetuado pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia (VIVA – Estudo epidemiológico de avaliação de risco cardiovascular em Portugal) avaliou o risco de DCV na população portuguesa adulta, residente no território continental⁵. Neste estudo,

participaram 10008 indivíduos de 44 concelhos. Para além da resposta a um inquérito, mediu-se o peso, o perímetro abdominal, a pressão arterial e os níveis de colesterol e de glicose no sangue a todos os participantes. O conjunto destes resultados permitiu conhecer, caso a caso, a probabilidade de morrer por DCV nos próximos dez anos. Quando esta probabilidade é superior ou igual a 5%, diz-se que o indivíduo tem risco cardiovascular elevado; quando está entre 1% e 5%, diz-se que o risco é moderado; quando é inferior a 1%, o risco é baixo. O estudo VIVA concluiu que um em cada quatro portugueses tem uma elevada probabilidade de morrer de DCV nos próximo dez anos.

Como perspetiva futura, a Organização Mundial de Saúde prevê que até 2020 as DCV continuem a aumentar.⁶

Justamente devido à elevada prevalência e aos recursos implicados no seu tratamento, as doenças cardiovasculares constituem um enorme desafio aos sistemas de saúde.⁶

No entanto, há espaço para agir em termos de Saúde Pública. Grande parte do impacto dessas doenças pode ser minimizado pela aplicação de medidas preventivas como a adoção de estilos de vida saudáveis ou pela correção de fatores de risco modificáveis.

A idade e a história familiar são as condições que se destacam no aumentado risco de uma pessoa vir a desenvolver DCV. Porém, existe um outro conjunto de fatores sobre os quais podemos interferir e modificar e que estão, sobretudo, ligados ao estilo de vida. Entre eles destacam-se o tabagismo, o sedentarismo, a diabetes *mellitus* e a obesidade, os maus hábitos alimentares, a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial e o stress excessivo.

Segundo o Instituto Nacional de Saúde Pública (INSP), apenas 15% da população nacional escapa aos fatores de risco acima enumerados, pelo que cerca de 85% dos portugueses corre o risco de vir a sofrer um AVC ou um enfarte.

Entre os fatores de risco acima enumerados, a hiperlipidémia (hipercolesterolemia) é considerada a principal causa de aterosclerose e doenças associadas à aterosclerose.

O Relatório Mundial de Saúde de 2002 estima que cerca de 8% das doenças nos países desenvolvidos são causadas pelo colesterol sanguíneo elevado e que mais de 60% dos casos de doença coronária e cerca de 40% dos AVC isquémicos nos países desenvolvidos são devido ao nível de colesterol total no sangue superior ao valor mínimo teórico (3,8 mmol / L).³

Relativamente ao caso português, segundo dados da Fundação Portuguesa de Cardiologia, 70% da população portuguesa foi diagnosticada com colesterol elevado.⁷

A terapêutica engloba, frequentemente, a adequação alimentar, a prática regular de exercício físico, associada ou não ao tratamento farmacológico. De maneira geral, os hipolipemiantes, medicamentos usados no tratamento da dislipidémia, devem ser empregados quando não houver efeito satisfatório do tratamento não medicamentoso ou na impossibilidade de aguardar os seus efeitos.

Relativamente à parte farmacológica, as estatinas assumem um papel de relevo inquestionável. Elas são os agentes mais bem tolerados e mais efetivos para o tratamento da dislipidémia.

2. Estatinas

2.1. Perspetiva histórica na descoberta das estatinas

Devido à crescente evidência de que os níveis elevados de colesterol no sangue estavam associados à doença cardíaca, os cientistas começaram a realizar investigações com o intuito de desenvolver fármacos que conseguissem diminuir os níveis de colesterol. O triparanol, que foi introduzido para o uso clínico nos Estados Unidos, em 1959, foi o primeiro agente hipolipemiante que inibiu a síntese do colesterol. No entanto, foi retirado do mercado na década de 60, devido aos efeitos adversos que originava.

Nessa mesma década, muitos derivados do clofibrato, designados de fibratos, foram desenvolvidos. Porém, na maior parte dos pacientes, o efeito na redução do colesterol pelos fibratos era mínimo ou moderado.⁸

Uma década mais tarde, em 1971, iniciou-se um projeto com o intuito de se conhecer os metabolitos que poderiam inibir a HMG-CoA redutase, a enzima da via do mevalonato, a via metabólica da síntese endógena do colesterol. Esses estudos levaram à descoberta da mevastatina (formalmente denominada ML-236B ou compactina). A compactina surgiu quando Endo, Kuroda e Tsujita⁹ descobriram que culturas de fungos de *Penicillium citrinum* produziam um potente inibidor da biossíntese do colesterol. Sendo comprovado que a mevastatina reduzia significativamente os níveis de c-LDL, tanto em animais como em humanos, procedeu-se ao desenvolvimento de análogos da mesma.

Nesse âmbito, em 1987, a lovastatina (anteriormente designada de mevinolina) tornou-se a primeira estatina a ser aprovada para uso clínico em humanos, enquanto a mevastatina foi retirada devido à toxicidade hepatocelular verificada em ratos.

À lovastatina seguiu-se a fluvastatina, a pravastatina e a sinvastatina. Em 1996 e 1997, foram introduzidos novos derivados sintéticos, a atorvastatina e a cerivastatina, respetivamente. Posteriormente, deu-se a comercialização das estatinas mais recentes, a rosuvastatina, em 2003, e a pitavastatina, que foi aprovada pela FDA em 2009.

Atualmente, para além das estatinas, existem no mercado várias classes de fármacos que são modificadores lipídicos, incluindo: as resinas de ligação de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam), o ácido nicotínico (niacina), os fibratos (fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil, bezafibrato) e os inibidores da absorção do colesterol (ezetimibe).

No entanto, a eficácia e a relativa segurança demonstradas pelas estatinas tornaram este grupo de fármacos amplamente utilizado em todo o mundo, sendo atualmente um dos mais comercializados.

Em 2011, foram comercializadas em Portugal 7.979.306 embalagens de anti-dislipidémicos (na sua maioria estatinas), que ocupam assim a 4ª posição relativamente à classificação por subgrupos farmacoterapêuticos. Destacam-se 3.440.703 embalagens de sinvastatina, 1.183.677 embalagens de rosuvastatina e 902.843 embalagens de

atorvastatina. No que diz respeito às 100 substâncias ativas com maiores encargos para o SNS, a rosuvastatina ocupa a 5ª posição, a atorvastatina a décima quinta, seguindo-se a sinvastatina e a pravastatina nas posições 23ª e 38ª, respetivamente.¹⁰

2.2. Propriedades químicas e funcionais das estatinas

As estatinas foram introduzidas no mercado em 1987. Desde 2010, estão disponíveis sete estatinas: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina. Em 2001, a cerivastatina foi retirada do mercado devido a uma elevada incidência de miopatias e rabdomiólises.

As diversas estruturas das estatinas existentes actualmente no mercado estão compiladas na figura 1.

As mesmas revelam que as estatinas atuam através da ligação ao local ativo da enzima (HMG-CoA redutase) impedindo deste modo a ligação do substrato (HMG-CoA) à mesma. Estudos com base nas estruturas químicas das estatinas comprovaram que a rosuvastatina é a que estabelece ligações mais fortes com a HMG-CoA redutase. O significado destas diferenças continua a ser elucidado, no entanto, as propriedades de ligação das estatinas com a enzima podem ser responsáveis, em parte, pelo aumento da sua potência.

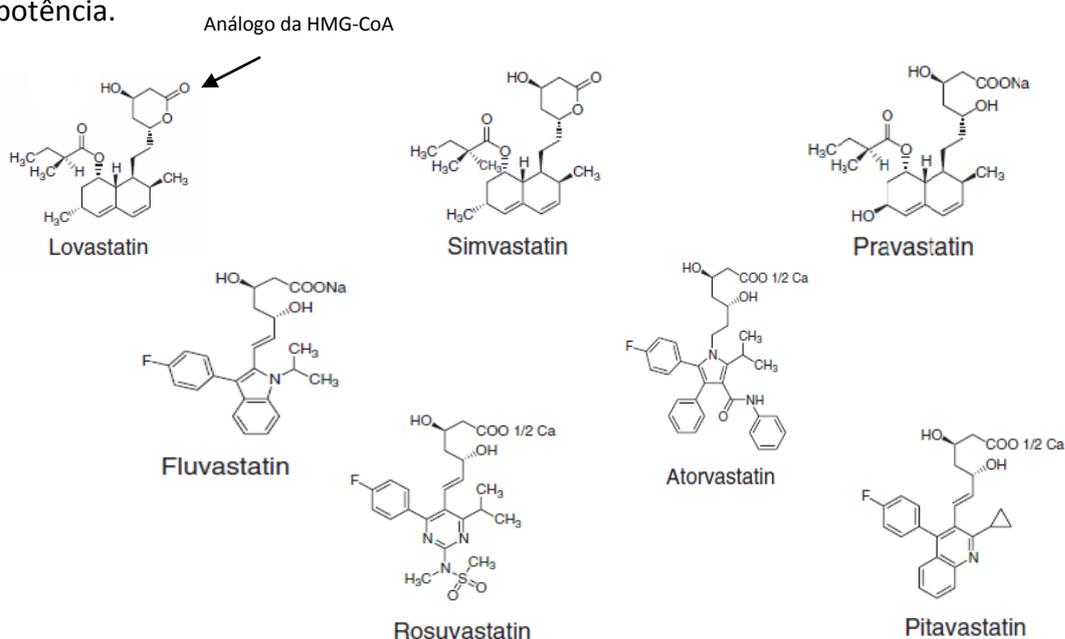


Figura 1 – Estrutura química das estatinas atualmente existentes no mercado (adaptado de Endo, Kuroda e Tsujita⁹)

As estruturas das estatinas podem ser divididas em três partes: um análogo do substrato da enzima HMG-CoA; um complexo hidrofóbico com estrutura em anel que está envolvido na ligação da estatina com a enzima redutase; e os grupos laterais dos anéis que definem as propriedades de solubilidade dos fármacos e portanto, muitas das suas propriedades farmacocinéticas.

A lovastatina, a pravastatina e a sinvastatina são inibidores fúngicos da HMG-CoA redutase, enquanto a atorvastatina, a fluvastatina, a pravastatina, a pitavastatina e a rosuvastatina são compostos completamente sintéticos.¹¹

2.3. Propriedades farmacocinéticas das estatinas

Ao nível farmacocinético (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação), as estatinas demonstram diferenças notáveis, incluindo semi-vida, exposição sistêmica, concentração plasmática máxima (C_{max}), biodisponibilidade, ligação às proteínas, lipofilicidade, metabolismo, presença de metabolitos ativos, e vias de excreção¹². Algumas propriedades farmacocinéticas das estatinas são sumarizadas na tabela 1.

	Atorva.	Fluva.	Lova.	Prava.	Sinva.	Rosuva.	Pitava.
Tempo ideal de dosagem	Qualquer altura do dia	Ao deitar	Com a refeição de manhã ou ao à noite	Ao deitar	A noite	Qualquer altura do dia	Na
Tmax (h)	2-3	0,5-1	2-4	0,9-1,6	1,3-2,4	3	1
Biodisponibilidade (%)	12	24	5	18	5	20	80
Solubilidade	Lipo.	Lipo.	Lipo.	Hidro.	Lipo.	Hidro.	Lipo.
Efeito da comida	Diminui a biodisponibilidade	Diminui a biodisponibilidade	Aumenta a biodisponibilidade	Diminui a biodisponibilidade	Sem efeito	Sem efeito	Na
Ligação proteica (%)	98	>98	>95	50	95-98	90	96
Metabolitos ativos	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Minor	Minor
Semi-vida de eliminação (h)	14	1,2	3	1,8	2	19	11
Metabolismo CYP450	3A4	2C9	3A4	Não	3A4	Lim.	Lim.
Excreção renal (%)	<5	6	10	20	13	10	Na

Tabela 1 - Propriedades farmacocinéticas das estatinas(adaptado de Schachter¹³).

na – não disponível; atorva. – atorvastatina; fluva.- fluvastatina; hidro. – hidrofílica; lim. – limitado; lipo. – lipofílica; lova. – lovastatina; prava. – pravastatina; sinva. – sinvastatina; rosuva. – rosuvastatina; pita. - pitavastatina

É conveniente que as estatinas com tempos curtos de semi-vida (por exemplo, a fluvastatina e a pravastatina) sejam tomadas à noite, quando a taxa de síntese de colesterol endógeno é mais elevada¹².

Através da tabela 1, podemos observar que todas as estatinas são absorvidas rapidamente após a administração, atingindo o pico de concentração plasmática (Tmax) dentro de 4 horas.

A disponibilidade sistêmica das estatinas é relativamente baixa, no entanto, varia de caso para caso, e indica uma extração extensiva durante a primeira passagem.

No que diz respeito à permeabilidade tecidual das estatinas, estas podem dividir-se em dois grupos: as lipofílicas, como a atorvastatina, a fluvastatina, a lovastatina, a sinvastatina e a pitavastatina e as hidrofílicas, como a pravastatina e a rosuvastatina, devido aos grupos polares hidroxilo e sulfonamida, respetivamente, que estão presentes nas suas estruturas¹³.

As características físico-químicas das estatinas vão definir a sua seletividade de atuação. Enquanto as lipofílicas atravessam a membrana plasmática facilmente por difusão passiva, as hidrofílicas são transportadas por *Organic Anion Transporting Polypeptides*(OATPS). O gene que codifica o OATP1B1 é o SLCO1B1. Estudos clínicos identificaram as variações no SLCO1B1 como um fator de risco para os efeitos adversos induzidos pelas estatinas¹⁴.

A ingestão de alimentos tem um efeito variável dependendo de estatina para estatina. Relativamente à atorvastatina, à fluvastatina e à pravastatina, a alimentação contribui para a diminuição da biodisponibilidade. Nos casos da sinvastatina e da rosuvastatina, esse efeito não é observado.

A distribuição tecidual destes fármacos é ampla, com capacidade de atravessar a barreira placentária e a barreira hematoencefálica, podendo-se encontrar inclusivamente no leite das mulheres lactentes.

Com a exceção da pravastatina, todas as outras estatinas encontram-se na sua maioria ligadas às proteínas plasmáticas, sendo a albumina a mais importante. Apesar dos níveis da pravastatina em circulação serem superiores em relação aos das outras estatinas,

a distribuição tecidual generalizada é controlada pela natureza hidrofóbica deste fármaco.

A atorvastatina, a lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos de lactona e são metabolizados no fígado à sua forma ativa (hidroxi-ácido ou lactona). A atividade inibitória da HMG-CoA redutase promovida por estas três estatinas é atribuída aos metabolitos ativos. As outras estatinas são administradas na sua forma ativa (hidroxi-ácido).

Como o metabolismo ocorre ao nível hepático, as estatinas, inicialmente, estão sujeitas ao efeito de primeira passagem, sofrendo metabolização pelo sistema microsomal citocromo P450, com a exceção da pravastatina, que é metabolizada por enzimas do citoplasma hepático, sofrendo sulfatação. O sistema enzimático CYP450 é composto por mais de 30 isoenzimas. A isoenzima CYP3A4 metaboliza a maior parte dos fármacos nos seres humanos¹⁵, incluindo a lovastatina, sinvastatina e a atorvastatina.

A fluvastatina é metabolizada principalmente pela isoenzima CYP2C9, enquanto que a pravastatina a pitavastatina e a rosuvastatina não sofrem um metabolismo substancial através da via CYP450. Os fármacos lipofílicos são conhecidos por serem mais susceptíveis ao metabolismo oxidativo pelo sistema CYP450. Atualmente, é reconhecido que as estatinas metabolizadas por este sistema têm mais tendência para produzir toxicidade muscular devido aos riscos de interações farmacológicas com muitos fármacos que inibem o CYP450, principalmente a isoenzima 3A4.

A via predominante de eliminação para a maioria das estatinas é através da bÍlis, após metabolismo hepático¹⁶. Consequentemente, a disfunção hepática é um fator de risco para miopatia induzida por estatinas, e todos os fabricantes recomendam cautela na prescrição de estatinas para pacientes com uma história de doença hepática.

2.4. Eficácia das estatinas

As estatinas são os agentes mais bem tolerados e mais efetivos para o tratamento da dislipidemia. Este grupo de fármacos é considerado medicamentos de primeira escolha no tratamento dos distúrbios lipídicos.

Um estudo designado de *CureTogether*, publicado na página de Internet da Associação Portuguesa de Hipercolesterolemia Familiar, avaliou, recentemente (Janeiro de 2014), a resposta dos pacientes com níveis elevados de colesterol relativamente ao melhor tratamento para o distúrbio em questão. Nesse âmbito, no estudo foram compiladas 1,862 respostas com o intuito de avaliar a eficácia de 19 tratamentos diferentes. Entre os mais úteis destacam-se as estatinas, a perda de peso, o exercício físico e a cessação tabágica¹⁷.

Estes hipolipemiantes são fármacos extremamente eficazes na redução do c-LDL, embora também exerçam efeito nas outras frações lipídicas (c-HDL e triglicédeos). É importante focar que eles têm eficácias diferentes na redução ou aumento dos compostos lipídicos acima referidos.

O gráfico 2 especifica a equivalência terapêutica das diferentes estatinas na redução percentual de c-LDL *versus* a dose.



Gráfico 2 – Equivalência terapêutica das diferentes estatinas: redução percentual de c-LDL vs dose¹⁸

Através da análise do gráfico2, podemos observar que a toma de rosuvastatina na dose de 40mg promove uma redução do c-LDL na ordem dos55%. De seguida, em termos de eficácia, seguem-se a rosuvastatina 20mg e a atorvastatina 80mg, que reduzem a lipoproteína de baixa densidade em cerca de 50%.

As estatinas com menor eficácia são a fluvastatina 20mg e a pravastatina 10mg que diminuem o c-LDL na ordem dos 20%.

Segundo um estudo recente¹⁹, as estatinas podem ser classificadas em três categorias com base na sua potência e eficácia na diminuição da concentração plasmática da lipoproteína de baixa densidade (c-LDL). A primeira geração de estatinas inclui a lovastatina, a pravastatina e a fluvastatina; a sinvastatina e a atorvastatina constituem a segunda geração; a terceira geração é formada pela rosuvastatina e a pitavastatina

2.4.1. Estatinas de primeira geração

A primeira geração de estatinas foi introduzida durante a década de 80 e 90, e é caracterizada por possuir a menor potência. Entre estas, a pravastatina foi a estatina mais estudada. Diversos ensaios clínicos comprovaram a sua efetividade na diminuição dos níveis de c-LDL, na redução da mortalidade cardíaca bem como na prevenção secundária²⁰. Embora as evidências adequadas estejam em falta, a lovastatina e a fluvastatina também demonstraram benefícios na redução do risco cardiovascular. Nas estatinas da primeira geração, a pravastatina e a fluvastatina obtiveram a devida atenção devido à sua baixa interação com outros fármacos, uma vez que não são metabolizadas pelas isoenzimas do sistema CYP450. Nesse quadro, apesar da sua baixa potência, estas estatinas são utilizadas como alternativa nos pacientes intolerantes às estatinas mais potentes.

2.4.2. Estatinas de segunda geração

A segunda geração de estatinas foi marcada pela introdução da atorvastatina e da sinvastatina, que atualmente são consideradas as melhores estatinas existentes à venda. Possuem uma eficácia superior na redução dos níveis plasmáticos de c-LDL comparativamente com as estatinas de primeira geração.

2.4.3. Estatinas de terceira geração

A terceira geração de estatinas inclui a rosuvastatina e a pitavastatina, que possuem uma elevada potência e eficácia, sendo catalogadas como as estatinas

superiores²⁰. Entre as estatinas que se encontram atualmente no mercado, a rosuvastatina é apontada como a mais efetiva na diminuição do c-LDL, com uma redução de cerca de 55% recorrendo a uma dose diária de 40mg²¹.

A estrutura química da rosuvastatina permite-lhe estabelecer uma forte ligação com a enzima HMG-CoA redutase. Ela tem um baixo potencial de interação medicamentosa, devido à sua natureza hidrofílica, o que evita a sua biotransformação para a conversão em intermediários solúveis em água para a eliminação²².

Relativamente à pitavastatina, tem sido comprovado que a sua eficácia na modificação lipídica parece ser similar à da atorvastatina¹³.

É metabolizada principalmente através de glucuronidação, e apenas as frações menores são metabolizadas pelo CYP2C9 e CYP3A4. Portanto, a pitavastatina é dificilmente metabolizada pelo sistema do citocromo P450 em comparação com as outras estatinas e, conseqüentemente, tem a vantagem de não ter interações farmacológicas imprevisíveis. As estatinas de terceira geração são utilizadas como alternativa às outras estatinas em doentes de risco elevado e que mais frequentemente desenvolvem intolerância as estatinas.

No que diz respeito ao aumento do c-HDL, num estudo comparativo com pacientes com hipercolesterolemia, a rosuvastatina 10-40mg aumentou o c-HDL entre 7,7-9,6%, em comparação com 2,1-5,7% com a atorvastatina 10-80mg, 5,2-6,8% com a sinvastatina 10-80mg e 3,2-5,6% com a pravastatina 10-40mg²³.

Relativamente à redução sérica dos triglicéridos, a atorvastatina e a rosuvastatina aparentam ser as estatinas com maior eficácia. Segundo Stein *et al.*,²⁴, níveis de triglicéridos acima dos 250 mg/dl são reduzidos substancialmente pelas estatinas e a redução percentual alcançada é semelhante à redução percentual do LDL colesterol. No entanto, se os níveis de triglicéridos de linha basal estiverem abaixo dos 250mg/ml, as reduções nos triglicéridos não excedem os 25%, independentemente da dose ou da estatina utilizada.

2.5. Mecanismo de ação das estatinas

Em traços bastante gerais, o efeito das estatinas no colesterol pode ser descrito do seguinte modo:



Mais especificamente, o mecanismo de ação destes hipolipemiantes envolve a inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental para a síntese de mevalonato (figura 2). Desta ação, resulta fundamentalmente uma diminuição da síntese endógena de colesterol. Todas as células que sintetizam colesterol expressam a HMG-CoA redutase no seu retículo endoplasmático, assim, ela pode ser encontrada principalmente no fígado mas também no intestino delgado, gónadas e glândulas supra-renais.

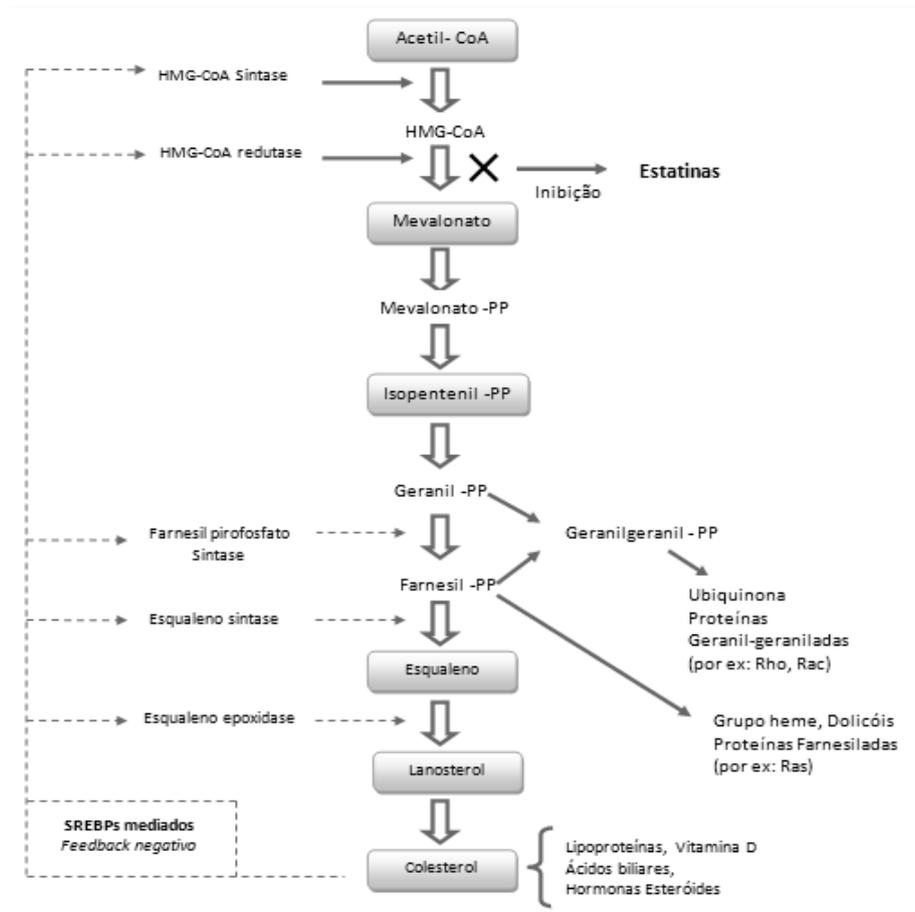


Figura 2 - Via da biossíntese do colesterol

2.6. Efeitos pleiotrópicos das estatinas

Para além da diminuição da síntese endógena de colesterol, as estatinas têm revelado um conjunto de efeitos vasculares benéficos, designados por efeitos pleiotrópicos. Estes correspondem a todos os efeitos adicionais, ou seja, todos os que divergem daqueles para os quais inicialmente estes fármacos foram desenvolvidos. Conforme acima referido, no seu conjunto, podem descrever-se ações hipolipemiantes e ações pleiotrópicas das estatinas.

Atualmente podemos incluir nos efeitos pleiotrópicos deste grupo terapêutico a melhoria da disfunção endotelial, o aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), as propriedades antioxidantes, a inibição da resposta inflamatória, os efeitos imunomoduladores, a ação antitrombótica e uma ação global estabilizadora das placas ateroscleróticas²⁵. Estes efeitos assumem grande relevância, uma vez que convergem sinergicamente com o efeito da redução dos níveis lipídicos na proteção cardiovascular.

Ao inibirem a síntese de ácido mevalónico, as estatinas reduzem a síntese de isoprenóides, como o farnesil-pirofosfato (FPP) e o geranylgeranyl-pirofosfato (GGPP). Os efeitos pleiotrópicos das estatinas resultam, predominantemente, da capacidade de inibirem estes isoprenóides. O FPP e o GGPP são fundamentais para o funcionamento de proteínas responsáveis pela sinalização celular na medida em que promovem a isoprenilação das mesmas. A isoprenilação é a adição de moléculas hidrófobas a uma proteína. Esta reação permite que as proteínas interajam entre si e também que se agreguem às membranas celulares. Duas das famílias de proteínas que necessitam desta isoprenilação para funcionarem corretamente são as Rho e as Ras, que são pequenas proteínas G. As proteínas Ras necessitam da farnesilação, enquanto que as Rho de geranylgeranilação. Estas proteínas estão envolvidas na proliferação celular, diferenciação, apoptose, migração, contração e regulação da transcrição do gene. Para além disso, as proteínas Ras / Rho ativadas são componentes chave nas cascatas de transdução de sinal da quinase envolvida no metabolismo do NO e de produção de glicose. Nesse âmbito, as estatinas ao inibirem a isoprenilação das proteínas Ras e Rho levam à inativação e à acumulação das mesmas no citoplasma, contribuindo estas alterações para alguns dos efeitos pleiotrópicos das estatinas.

2.6.1. Impacto das estatinas nas DCV

Tem sido comprovado que as estatinas são fundamentais na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, tanto fatais como não fatais. Os benefícios cardiovasculares das estatinas têm sido convencionalmente atribuídos à redução do c-LDL, no entanto, análises mais aprofundadas dos grandes ensaios clínicos sugerem que estes hipolipemiantes também têm efeitos cardioprotetores diretos. Os potenciais mecanismos que podem mediar esses efeitos incluem a modulação da função endotelial, a estabilização da placa aterosclerótica e a ação anti-inflamatória e antitrombótica.

Também foi comprovado que elevadas doses de estatinas são mais efetivas na redução do risco relativo de eventos cardiovasculares em comparação com doses moderadas ou baixas²⁶.

Diversos estudos de referência como *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, *West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)*, *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*, *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)*, *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)*, *Heart Protection Study (HPS)*, *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Lipid-lowering Arm(ASCOT-LLA)* e *Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)* comprovaram que a redução do colesterol, aquando da utilização de estatinas, acarreta um grande benefício na prevenção primária e secundária da DCV.

Em 2005, o *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC)* quantificou a relação entre a redução do c-LDL através da toma de estatina e a redução no risco cardiovascular. Este estudo concluiu que a terapêutica com estatinas pode reduzir em cerca de 5 anos a incidência de eventos coronários major por cerca de 1/5 por mmol/L de redução do c-LDL. Deste modo, o presente estudo reforçou a necessidade do tratamento prolongado com estatinas em todos os pacientes com risco elevado de qualquer tipo de evento vascular major²⁷.

Posteriormente, um outro estudo²⁸ foi publicado acerca da mesma temática e que inclui informação adicional de outros ensaios realizados desde 2005. Foram abrangidos 25 ensaios, envolvendo 155,613 indivíduos. Através do estudo foi observado que por cada 25

mg/dL (0,65-mmol/L) de redução no c-LDL, o risco relativo (95% IC) para os diversos *outcomes* cardiovasculares foi o seguinte: mortalidade vascular 0,89 (0,87-0,92); eventos vasculares major 0,86 (0,84-0,88). Os autores do estudo concluíram que a redução do c-LDL atua como fator protetor para a redução do risco de eventos cardiovasculares major. Estes resultados estenderam as conclusões do CTTC.

No que diz respeito à toma de estatinas em indivíduos de baixo risco cardiovascular, a informação disponível acerca desta problemática é bastante controversa, existindo divergência de opiniões. Se, até há pouco tempo atrás, as evidências disponíveis apoiavam a toma de estatinas em indivíduos de baixo risco cardiovascular, um estudo recente contraria essa orientação.

Em 2011, a revisão de *Cochrane* focou que existe evidência que não sustenta a utilização de estatinas em indivíduos com um risco cardiovascular <20% em 10 anos. Para além disso, referiu que apenas evidências escassas comprovam que a prevenção primária com estatinas pode ser efetiva e que pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida da população. Dois anos depois, a mesma revisão acerca do mesmo assunto garantiu que as estatinas reduzem todas as causas de mortalidade e eventos cardiovasculares sem aumentar o risco de efeitos adversos nos indivíduos com baixo risco de doença cardiovascular (<10% nos próximos 10 anos)²⁹.

Uma investigação recente realizada por Abramson *et al.*³⁰ teve por base meta-análises que comprovaram que a terapêutica com estatinas previne um evento cardiovascular grave em 140 indivíduos com baixo risco, tratado durante 5 anos. Deste modo, comprovaram que a terapia com estatinas nos indivíduos de baixo risco não reduz todas as causas de mortalidade ou doenças graves e tem um risco de cerca de 18% de provocar efeitos adversos, que variam desde ligeiros e reversíveis a graves e irreversíveis. Também ao nível farmacoeconómico, a utilização de genéricos de estatinas por parte de milhões de indivíduos com baixo risco aumentará o custo dos fármacos em mais de 1\$/dia por pessoa sem que se verifique qualquer benefício na saúde. Neste sentido, este estudo relativamente à toma de estatinas para a prevenção de doenças cardiovasculares, em indivíduos com baixo risco, veio contrariar a informação lançada pela revisão de *Cochrane*²⁹ do mesmo ano.

Em termos de eficácia na redução lipídica e evidência no que diz respeito aos benefícios cardiovasculares³¹, a atorvastatina e a rosuvastatina foram ambas consideradas escolhas razoáveis. Elas têm uma vantagem adicional de possuírem semividas longas, permitindo uma estratégia de tratamento em dias alternados ou duas vezes por semana, minimizando deste modo a ocorrência da miopatia induzida pelas estatinas³².

2.6.2. Estatinas na aterosclerose

Um estudo realizado por Huang *et al.*³³ sustenta a utilização da terapia hipolipemiante na aterosclerose, uma vez que contribui para a estabilização da sua progressão. A investigação foi baseada em revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios controlados e randomizados e concluiu que a terapêutica com estatinas está associada a uma diminuição da espessura íntima-média da carótida, comparativamente ao placebo ou ao tratamento convencional. A espessura do complexo íntima-média carotídeo (CIMC) é considerada um dos marcadores mais fiáveis do risco de aterosclerose³⁴. É importante referir que este efeito benéfico não é observado com todas as estatinas. Evidências, ainda que insuficientes, comprovam-no nos casos da atorvastatina e da fluvastatina.

Para além disso, este estudo mostrou que o efeito dos hipolipemiantes foi significativo apenas quando a estatina é utilizada como método de prevenção secundária, nomeadamente na presença da aterosclerose subclínica (AS), ou em doenças arteriais mais avançadas tais como as doenças artérias coronárias. A explicação avançada para esta observação é o facto de a espessura íntima-média ser maior nas doenças graves, existindo assim um maior potencial para a sua diminuição.

2.6.3. Melhoria da função endotelial e aumento da disponibilidade do óxido nítrico

O endotélio vascular é um epitélio simples (de uma só camada de células) que recobre a face interna dos vasos sanguíneos e do coração. É um importante órgão, tanto endócrino como parácrino, que regula a homeostase da parede vascular devido, principalmente, à secreção de óxido nítrico (NO) e outras substâncias biologicamente

ativas. O NO é sintetizado pelas células endoteliais em resposta à grande variedade de estímulos na dependência de uma enzima específica – a NO sintetase (eNOS). A eNOS reside nas foveolas (pequenas invaginações da membrana plasmática, especialmente nas células endoteliais e adipócitos) e encontra-se num estado inativo quando ligada a caveolina, uma proteína na superfície das foveolas. A sua ativação é proporcionada pela fosforilação pelo complexo Akt/*heat-shock protein* e subsequente ligação ao complexo calmodulina-cálcio.

O óxido nítrico ganhou grande notoriedade quando, em 1992, foi votado “molécula do ano” pela revista *Science* e, mais tarde, em 1998, com a atribuição do Prémio Nobel em Fisiologia ou Medicina a Robert Furchgott, Louis Ignarro e Ferid Murad pelas suas descobertas sobre “O óxido nítrico como uma molécula de sinalização no sistema cardiovascular”. Esta molécula desempenha três funções essenciais no sistema cardiovascular: **1)- regula o tónus vascular** (o NO relaxa as células musculares lisas da parede vascular, sendo considerado o nosso vasodilatador endógeno); **2)- controla a atividade plaquetária** (o NO é um importante inibidor da agregação plaquetária); **3)- mantém a integridade da parede arterial** (o NO tem uma potente atividade anti-inflamatória e antiaterogénica. Ele exerce efeitos inibitórios nas etapas de formação da placa do ateroma).

A disfunção endotelial, que é caracterizada pela diminuição na síntese, libertação e/ou atividade do óxido nítrico derivado do endotélio (NO), é um preditor de doença cardiovascular. Uma vez que a hipercolesterolemia compromete a função endotelial, a aférese de LDL contribui para uma melhoria significativa desta função. Para além disso, melhorias similares na função endotelial também foram observadas aquando da utilização de estatinas³⁵.

As estatinas melhoram a função endotelial através de mecanismos dependentes e independentes do colesterol. Esta melhoria foi atribuída, durante muito tempo, à redução do colesterol. No entanto, estudos mais recentes comprovaram que a melhoria da função endotelial, em algumas instâncias, ocorre antes da redução significativa nos níveis séricos de colesterol. Este aspeto foi verificado num estudo³⁶ em que se comparou o ezetimibe com a terapêutica com estatina. O estudo comprovou que, apesar das reduções

semelhantes nos níveis de colesterol com ambos os fármacos, apenas com a estatina foram notórias melhorias na função endotelial. Deste modo, concluiu-se que, provavelmente, os efeitos benéficos das estatinas, na função endotelial, se estendem para além da redução nos níveis de colesterol.

As estatinas melhoram a disfunção endotelial, em parte, através da redução dos níveis séricos de c-LDL; mais especificamente, elas previnem a *downregulation* da eNOS pelo LDL. A *downregulation* da eNOS pode ser atribuída à capacidade do LDL em aumentar os níveis de caveolina, o principal inibidor desta enzima.

Para além disso, as estatinas têm uma ação direta na atividade da eNOS, através do aumento da biodisponibilidade do NO. Diversos mecanismos podem ser envolvidos, incluindo a redução da caveolina e o aumento da atividade do complexo Akt²⁵.

Outro mecanismo inclui a *upregulation* da eNOS pelas estatinas atribuída ao aumento da semi-vida do mRNA eNOS. Por exemplo, o TNF-alfa, a lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL) e a hipóxia *downregulate* a expressão da eNOS através da destabilização do mRNA eNOS, pelo contrário, o tratamento com estatinas previne a *downregulation* da eNOS³⁷.

A redução da produção de espécies reativas de oxigénio, que inativam o óxido nítrico, também foi apontada como um efeito pleiotrópico das estatinas.

Para além disso, a ação das estatinas na inibição do sistema de isoprenilação das proteínas também tem uma forte influência na atividade da eNOS. Foi comprovado que o aumento da semi-vida do mRNA eNOS pelas estatinas é contrariado pelo GGPP, mas não pela FPP, sugerindo o envolvimento das pequenas GTPases, tais como as Rho GTPases, neste processo. De facto, a inibição da Rho, e talvez de outras pequenas GTPases, leva a um aumento da semi-vida do mRNA eNOS³⁸. Um importante mediador de fluxo regulador da Rho é ROCK. Relativamente a este mediador, estudos têm sugerido que ele também pode regular a estabilidade do mRNA eNOS³⁹. Estudos experimentais e clínicos sugerem que muitos dos efeitos pleiotrópicos das estatinas podem ser atribuídos à inibição da via Rho/ROCK no endotélio vascular³⁵.

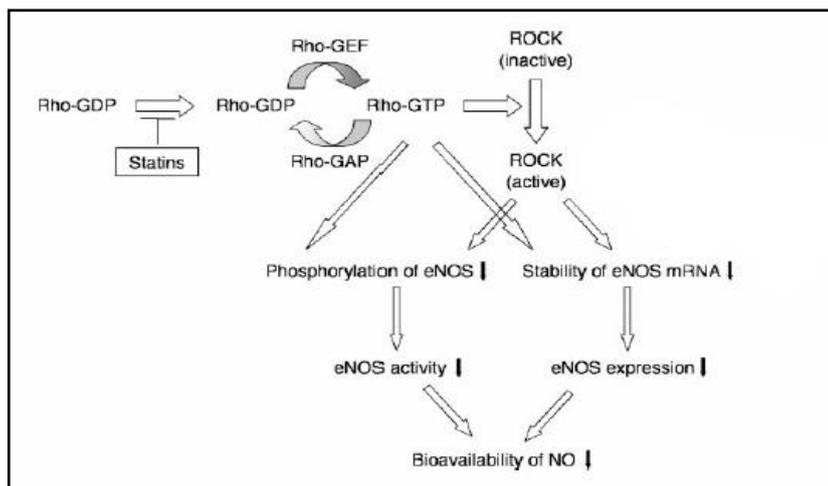


Figura 3 - Regulação da expressão e atividade da eNOS pelas estatinas, Rho, ROCK(adaptado de Rikitake e Liao³⁵).

3.6.4. Atividade anti-oxidante

O *stress* oxidativo é o resultado de um desequilíbrio entre a concentração dos oxidantes e dos anti-oxidantes. O ox-LDL é prejudicial para o endotélio na medida em que ativa macrófagos (que oxidam lipoproteínas), induz a libertação de várias citocinas e aumenta a sua adesão ao endotélio, resultando em dano vascular e inflamação.

Foi comprovado em diversos estudos animais e humanos que as estatinas inibem a captação e formação de ox-LDL, atenua a formação do anião superóxido através da inibição da NADHoxidase por mecanismos dependentes da via Rho e preserva os níveis relativos de vitamina E, C e antioxidantes endógenos, como a ubiquinona e o glutatião, nas partículas de LDL²⁵. Por conseguinte, as estatinas, não só promovem a diminuição das espécies oxidantes, como também o restauro dos antioxidantes.

2.6.5. Efeito anti-inflamatório

Ao longo de décadas, a relação da inflamação com o desenvolvimento da aterosclerose tem sido cada vez mais evidenciada. Níveis elevados dos marcadores da inflamação, tais como a proteína C reativa, a interleucina-6, a molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1) e a amiloide A sérica (SAA), têm sido associados ao aumento do risco de eventos cardiovasculares. A proteína C reativa, especialmente, é um dos principais preditores para eventos futuros.

Evidências indicam que as estatinas diminuem os níveis da proteína C reativa em apenas 6 semanas de tratamento, independentemente da redução do c-LDL.

Foi comprovado, em modelos de ratos, que a pravastatina reduz a expressão da ICAM-1 e a infiltração de monócitos⁴⁰.

2.6.6. Estabilização das placas ateroscleróticas

A ruptura da placa aterosclerótica é a principal causa de síndromes coronárias agudas. A placa aterosclerótica contém muito material trombogénico no núcleo lipídico que é separado da corrente sanguínea pela cápsula fibrosa, sendo o seu principal componente o colagénio. Os macrófagos são capazes de degradar a cápsula fibrosa, desempenhando um papel importante no desenvolvimento e subsequente estabilidade das placas ateroscleróticas. Eles libertam metaloproteínas (proteínas que contêm um ou mais íons metálicos na sua estrutura da matriz) que enfraquecem a cápsula e a tornam suscetível a ruptura. Tem sido comprovado que as estatinas diminuem os níveis de metaloproteínas, LDL oxidado (ox-LDL), conteúdo lipídico nuclear e macrófagos e aumentam o conteúdo de colagénio, ações que aumentam a estabilidade da placa.

2.6.7. Outros efeitos pleiotrópicos

Durante a década passada, diversas evidências sugeriram o efeito neuroprotetor das estatinas em várias condições neurológicas. Relatos documentaram o efeito benéfico das estatinas na redução da incidência da doença de Alzheimer⁴¹. Estudos clínicos recentes também demonstraram efeitos inesperados das estatinas na incidência da doença de Parkinson⁴².

Para além disso, estudos em modelos animais também sugeriram o efeito benéfico no tratamento da esclerose múltipla.⁴³

Em suma, é importante salientar que os efeitos pleiotrópicos das estatinas são alcançados independentemente da redução do c-LDL e são rapidamente reversíveis com a descontinuação da estatina. Eles são o resultado da diminuição da produção de intermediários isoprenóides da via do mevalonato, responsáveis pela sinalização celular.

2.7. Efeitos adversos das estatinas

A efetividade das estatinas tem sido comprometida pelos seus efeitos adversos, particularmente no músculo-esquelético. Este aspeto foi destacado pela retirada da cerivastatina em 2001 devido ao aumento da frequência e gravidade das rabdomiólises e mortes. Tal como foi referido anteriormente, as estatinas inibem a síntese do mevalonato, que atua como precursor, não só do colesterol, como também dos isoprenóides não esteróides, tais como a CoQ10, o grupo heme, o farnesil-pirofosfato (FPP) e o geranyl-pirofosfato (GGPP). Estes intermediários têm impacto tanto nos benefícios como nos riscos que advêm da terapêutica com estatinas¹⁹.

2.7.1. Hepatotoxicidade

A elevação dose-dependente das enzimas hepáticas, especificamente da enzima aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), para valores superiores a três vezes o limite superior normal é observada em menos de 1% dos pacientes medicados com estatinas como tratamento inicial¹⁹.

O mecanismo de hepatotoxicidade induzido pelas estatinas não é completamente esclarecedor, no entanto, tem sido comprovado que estes fármacos induzem a ativação da caspase e promovem a apoptose de hepatócitos em cultura humana, juntamente com a redução do nível da CoQ10 e a indução do stress oxidativo no fígado.

Em 2012, a FDA recomendou que os testes das enzimas hepáticas deviam ser realizados antes do início da terapêutica com estatinas. A mesma fonte também especificou que as lesões hepáticas graves, aquando da utilização destes fármacos, são raras.

A elevação assintomática das transaminases não é uma indicação para a descontinuação da terapêutica e deve ser solicitado ao médico a averiguação de outras causas da lesão hepática, tais como a hepatite viral, o consumo de álcool ou outras drogas¹⁹.

2.7.2.Nefrotoxicidade

Diversos estudos acerca das estatinas têm demonstrado que este grupo farmacológico causa proteinúria devido à degeneração tubular renal aquando da administração de doses elevadas.

O *Prospective Pravastatin Pooling Project*, que inclui os resultados de três ensaios clínicos randomizados com a pravastatina – WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*); CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) e LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*) – constatou que as taxas de insuficiência e doença renal foram de 0,5% e 0,8 %, respetivamente, e que estes eventos foram mais frequentemente observados em doentes tratados com pravastatina do que em pacientes que tomavam placebo⁴⁴.

Outro estudo, realizado por Van der Tol *et al.*⁴⁵, relatou que o uso de estatinas foi associado à microalbuminúria, um marcador de eventos renais e cardiovasculares.

O mecanismo de ação sugerido resulta na diminuição dos recetores megalina/cubilina, devido à diminuição da atividade do mevalonato⁴⁵.

2.7.3.Diabetes mellitus

Freeman *et al.*⁴⁶ examinaram o desenvolvimento de diabetes *mellitus* em homens com idades compreendidas entre os 45-64 anos durante o estudo *West of Scotland Coronary Prevention*. Concluíram que a utilização da terapêutica com pravastatina resulta numa redução em até 30% na possibilidade de ocorrência de diabetes *mellitus*. Através do seu estudo, Freeman *et al.* especularam que três efeitos conhecidos da terapêutica com pravastatina podem desempenhar um papel primário, individualmente ou em conjunto, no desenvolvimento da diabetes.

Primeiro, a terapêutica com pravastatina pode ser importante na redução dos triglicéridos, ainda que, a longo prazo, haja o risco de os pacientes desenvolverem

resistência à insulina. Já é conhecido há muitos anos que níveis elevados de triglicéridos são associados ao progresso da diabetes.

Tem sido confirmado que o nível de lipoproteína no sangue bem como os marcadores do baixo grau de inflamação são importantes preditores de diabetes *mellitus*. Esses marcadores inflamatórios têm sido ligados à resistência à insulina⁴⁷. O mecanismo através do qual a inflamação conduz à intolerância à glicose e por fim à diabetes é desconhecido. No entanto, citocinas pro-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e a leptina, podem produzir resistência à insulina através da influência exercida no recetor da mesma ou comprometendo a sua ação ou inibindo a sua secreção⁴⁶. Neste sentido, foi comprovado que a pravastatina reduz os níveis em circulação da interleucina-6 e do TNF-alfa⁴⁸.

Finalmente, uma outra ação da pravastatina, que tem sido consistentemente comprovada, é o efeito na função endotelial. Como a dislipidemia é conhecida por comprometer a vasodilatação endotelial, o efeito da pravastatina pode ser explicado, em parte, pela sua ação na redução lipídica. Tem sido demonstrado que uma função comprometida do endotélio resulta na diminuição do recrutamento capilar, que por sua vez se correlaciona com o grau de resistência à insulina. Restaurando a função endotelial, a pravastatina pode influenciar na perfusão dos tecidos e dessa forma beneficiar o transporte da glicose e da insulina⁴⁶.

Porém, evidências recentes têm sugerido que o uso crónico de estatinas está associado a um aumento do risco de desenvolvimento de diabetes⁴⁹.

De facto, o colesterol endógeno é crítico para o normal funcionamento das células pancreáticas B2, na medida em que a concentração do mesmo pode alterar a função secretora destas células. Além disso, foi comprovado que a atorvastatina inibe a maturação dos adipócitos e a expressão do transportador da glicose (GLUT 4) *in vitro*. No caso da sinvastatina, tem sido destacada a redução da secreção da insulina⁵⁰.

O ensaio clínico *Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) comprovou um aumento da incidência de diabetes aquando da toma de estatinas.⁵¹

Numa análise conjunta dos dados relativos a cinco ensaios com estatinas, associou-se o tratamento com as doses mais elevadas a um risco acrescido de

desenvolvimento de diabetes em comparação com o mesmo tratamento com doses moderadas⁵².

Deste modo, podemos concluir que a utilização de estatinas contribui para um aumento da incidência de diabetes e que esta associação é dose-dependente. Embora esta descoberta seja de pouca relevância para os indivíduos com o diagnóstico já estabelecido, ela é certamente fulcral para os que estão em risco de desenvolver diabetes devido à utilização de estatinas, tais como aqueles que são obesos e/ou manifestam síndrome metabólica. No entanto, mesmo nestes pacientes, os benefícios das estatinas na diminuição do risco de doenças cardiovasculares sobrepõem-se a qualquer pequeno risco de início de diabetes⁵³.

A monitorização contínua dos níveis de glicose no sangue, durante a terapêutica com estatinas, e o ajuste da dose, de acordo com os resultados biomédicos, ajudará certamente a minimizar os riscos⁵⁴.

2.7.4. Manifestações neurológicas

Como já foi referido, as estatinas são em grande parte lipofílicas, tendo assim um elevado potencial para atravessar a barreira hematoencefálica e afetar o sistema nervoso. Os primeiros relatos de neuropatia devida à toma de estatinas surgiram em 1994, seguindo-se vários estudos epidemiológicos. Dados divulgados pela FDA sugerem que as estatinas podem causar perda de memória, esquecimento e períodos de confusão, no entanto, estes sintomas são reversíveis dentro de poucas semanas após a descontinuação do fármaco.

Tem sido destacado que a neuropatia, geralmente, desenvolve-se após longos períodos de tratamento com estatinas⁵⁴.

2.7.5. Manifestações pulmonares

A doença intersticial pulmonar (ILD) induzida pelas estatinas é um possível efeito adverso, recentemente reconhecido, da terapêutica com estatinas.

2.7.6. Manifestações oftalmológicas

De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), a terapêutica com estatinas pode causar diplopia, ptose e oftalmoplegia⁵⁵.

2.7.7.Risco de cancro

Os resultados do estudo SEAS (*Effect of Simvastatin and Ezetimibe on Clinical Outcomes in Patients with Aortic Stenosis*) indicaram que as taxas de cancro da mama foram significativamente mais elevadas nas mulheres medicadas com sinvastatina em comparação com o grupo que recebeu placebo⁵⁶.

2.7.8.Disfunção Erétil

Aproximadamente 20-40% dos homens com diabetes e doença cardiovascular têm níveis baixos de testosterona e hipogonadismo⁵⁷. Embora os baixos níveis de testosterona e hipogonadismo não estejam relacionados com a disfunção erétil (ER), tem-se especulado que as estatinas podem comprometer a função adrenocortical ou esteroidogénica através do bloqueio da produção do colesterol. Alternativamente, pode-se considerar que as estatinas podem ter um papel benéfico na DE, melhorando a função endotelial mediada pelo óxido nítrico⁵⁴.

2.7.9.Efeitos adversos na cavidade oral

Um estudo realizado por Cruz *et al.*⁵⁸ com o intuito de averiguar os efeitos adversos das estatinas na cavidade bucal concluiu que uma elevada percentagem de sintomas orais, tais como amargura, tosse, coceira, foram associados ao tratamento com estes hipolipemiantes.

3. Miopatia

3.1. Miopatia e musculatura esquelética

Para além dos efeitos adversos anteriormente mencionados, a miopatia é apontada como a complicação mais comum associada à toma de estatinas.

A palavra miopatia significa “doença do músculo”. Mais especificamente, as miopatias são doenças que causam problemas na contração dos músculos esqueléticos (os músculos que controlam os movimentos voluntários). Estes problemas variam desde rigidez a fraqueza, com diferentes graus de gravidade ⁵⁹.

De uma forma muito geral, podemos definir um músculo como um órgão com propriedade contráctil, ou seja, de diminuir a sua longitude mediante um estímulo.

Tem sido comprovado que os músculos envolvidos em atividades rápidas, compostos essencialmente por fibras MHC tipo II (por exemplo o bíceps braquial) são mais susceptíveis ao dano induzido pelas estatinas do que os músculos com fibras predominantemente MHC do tipo I⁶⁰.

É importante referir que, no decurso do ciclo de contração, o ATP e o catião Ca^{2+} são essenciais.

A energia fornecida ao músculo provém do sistema ATP-CP, do metabolismo glicolítico e do metabolismo oxidativo. Ocorrendo uma desregulação num destes sistemas, a contração muscular fica comprometida.

3.2. Classificação das miopatias

As miopatias podem ser divididas em duas categorias: hereditárias e adquiridas. Estes dois tipos distinguem-se pela evolução temporal, pelo grau de fraqueza muscular e pela presença ou ausência de uma história familiar de miopatia.

O início numa idade precoce com uma maior duração da doença sugere que estamos perante um caso de miopatia hereditária, enquanto um início súbito numa idade mais avançada remete para uma miopatia adquirida.

A classificação mais pormenorizada de ambos os tipos de miopatia está presente na tabela 2⁶¹. Como podemos observar, a miopatia relacionada com a toma de estatinas é designada de miopatia tóxica e enquadra-se nas miopatias adquiridas.

Causas comuns de miopatia				
<u>Miopatias hereditárias</u>	Distrofia muscular	Miopatia congénita	Miopatia metabólica	Miopatia mitocondrial
	Distrofinopatias (distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker)	Miopatia nemalínica	Doença de Pompe	Epilepsia mioclónica
	Distrofia miotónica 1 e 2	Miopatia núcleo central	Doença de depósito de glicogénio	Miopatia mitocondrial, acidose láctica,
	Distrofia Fascio-escápulo-Umeral		Défice de carnitina	Encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE)
	Distrofia muscular "limb girdle"		Defeitos na oxidação dos ácidos gordos	Oftalmoplegia externa progressiva (PEO)
			Deficiência em Carnitina-Palmitoil Transferase	
<u>Miopatias adquiridas</u>	Miopatia inflamatória	Infeção	<u>Miopatia tóxica</u>	Miopatia associada a doenças sistémicas
	<i>Polimiosite</i>	Infeções virais (HIV, vírus influenza, vírus de Epstein-Barr)	<u>Medicamentos:</u> esteróides, estatinas fibratos, niacina, ezetimibe, propofol, amiodarona, colchicina, cloroquina, antivirais e inibidores da protease, omeprazol, triptofano	<u>Distúrbios endócrinos:</u> Tiróide, paratiróide, disfunção adrenal <u>Doenças inflamatórias sistémicas:</u> lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, esclerodermia, Síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conjuntivo, sarcoidose
	<i>Dermatomiosite</i>	Piomiosite bacteriana (Staphylococcus aureus e Streptococcus são organismos comuns)	<u>Toxinas:</u> álcool, tolueno	<u>Desequilíbrio electrolítico:</u> alterações no potássio ou magnésio, Hipofosfatémia
<i>Miosite com corpo de inclusão</i>	Espiroqueta (doença de Lyme)		<u>Miopatia da doença crítica:</u> bloqueadores neuromusculares,	

	esteróides
	As infecções parasitárias, como a triquinose
	<u>Miopatia amilóide:</u> amiloidose primária, amiloidose familiar

Tabela 2 - Tipos de miopatias e causas comuns para as mesmas (adaptado de Cleveland Clinic⁶¹)

3.3. Terminologia para os problemas musculares

Como referido, o termo miopatia é frequentemente utilizado para incluir todo o tipo de eventos adversos musculares.

Atualmente, existem diversas terminologias para a descrição da miotoxicidade associada à toma de estatinas. As definições utilizadas *pele American College of Cardiology, American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI), National Lipid Association (NLA) e Food and Drug Administration (FDA)* são especificadas na tabela 3. A inconsistência da terminologia limita a capacidade de comparação dos dados de um estudo relativamente a outro, na medida em que as definições podem variar significativamente.

TERMOS	DEFINIÇÕES		
	ACC/AHA/NHLBI	NLA	FDA
Miopatia	Qualquer doença muscular	Sintomas de mialgia (dor muscular, fraqueza ou câibras e creatina cinase > 10 x ULN	Creatina cinase > 10 x ULN
Mialgia	Dor ou fraqueza muscular sem elevação da CK	NA	NA
Miosite	Sintomas musculares com aumento da CK	NA	NA
Rabdomiólise	Sintomas musculares associados a elevações acentuadas da CK, normalmente acima de 10 x o ULN	Creatina cinase > 10,000 IU/L ou creatina cinase > 10 x ULN mais a elevação da creatinina sérica ou intervenção médica com hidratação intravenosa	Creatina cinase > 50 x ULN e evidência de lesão de órgão, tal como insuficiência renal

Tabela 3 - Manifestações da miopatia associada a toma de estatinas, de acordo com ACC/AHA/NHLBI, NLA e FDA (adaptado de Joy e Hegele⁶²)

ACC/AHA/NHLBI – American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute; **NLA** – National Lipid Association; **FDA** – Food and Drug Administration; **NA** – Não disponível; **ULN** – Limite superior normal; **CK**- Creatina cinase.

O tipo de elevação da CK está especificado na tabela 4.

Nível	Definição
Elevação ligeira da CK	<10x ULN
Elevação moderada da CK	10x <ULN <50x
Elevação marcada da CK	>ou = 50xULN

Tabela 4 - Elevações dos níveis de creatina cinase (adaptado de Joy e Hegele⁶²)

(ULN= limite superior normal (o ULN do nível da CK é 532 u/L e 248 u/L para homens e mulheres, respetivamente)

O caso mais grave de miopatia induzida pelas estatinas é a rabdomiólise⁶³, havendo evidência da destruição das células musculares ou evidência de fuga enzimática, mais comumente através de um aumento nos níveis séricos da creatina cinase (CK) acima de 10 vezes o limite superior normal.

Felizmente, o desenvolvimento de rabdomiólise é raro, ocorrendo em aproximadamente 0,1% dos casos.⁶⁴

Deste modo, a miotoxicidade relacionada com a toma de estatinas está mais frequentemente relacionada com efeitos musculares mais ligeiros.

3.4. Monitorização da creatina cinase (CK)

A creatina fosfocinase (CPK) ou creatina cinase (CK) é uma enzima que desempenha um importante papel regulador no metabolismo dos tecidos contráteis.

A CK varia consideravelmente nos indivíduos miopáticos e, para além disso, é influenciada por agressores como o exercício físico⁶⁵. De facto, a causa mais comum para a elevação dos níveis da CK é o exercício moderado a vigoroso devido às alterações na permeabilidade sarcolemal do músculo-esquelético com consequência da libertação da CK. A elevação da CK permanece durante 1-2 dias após o exercício, com a exceção do exercício vigoroso, em que a elevação é mantida durante alguns dias⁶⁶.

É importante ter em atenção que os pacientes com níveis normais desta enzima também desenvolvem sintomas miopáticos aquando da utilização de estatinas¹⁹. Tem sido comprovado que as biopsias musculares dos indivíduos assintomáticos medicados com estatinas apresentam lesões nas células musculares que incluem colapso do sistema tubular e rutura da membrana subsarcolemal, no entanto, a membrana plasmática

permanece intacta; conseqüentemente, a creatina cinase destas células não foi libertada para a circulação⁶⁷.

Existem relatos credíveis de pacientes sujeitos à toma de estatinas com sintomas musculares e níveis séricos normais de CK. Um desses relatos descreveu o caso de 15 pacientes com rigidez muscular mas com níveis normais da CPK. As biopsias musculares desses pacientes revelaram fibras vermelhas irregulares compatíveis com a miopatia mitocondrial⁶⁸. Outros investigadores têm relatado casos de pacientes com dores musculares reprodutíveis durante a terapia com estatinas, apesar dos níveis normais da creatina cinase^{69,70}.

Deste modo, podemos concluir que os sintomas musculares de alguns pacientes sujeitos à toma de estatinas podem representar uma toxicidade muscular abaixo do limiar necessário para que ocorra o aumento dos níveis da CK.

Por outro lado, os dados do estudo realizado por Ballard *et al.*⁷¹ comprovaram que o aumento da CK, em consequência de um tratamento com doses elevadas de atorvastatina em adultos saudáveis, não afetou a função do músculo-esquelético, confirmando que o aumento da CK não é necessariamente indicativo da miopatia associada à toma de estatinas.

É importante referir que as estatinas também promovem o aumento dos níveis da CK através da redução da inflamação, uma vez que estes fármacos inibem a ativação do fator de transcrição pró-inflamatória (NF-κB). Tem sido comprovado que os níveis da CK são baixos em pacientes com condições inflamatórias, tais como artrites reumatóides e lúpus eritematoso sistémico⁷².

Elevações isoladas na CK sérica não impedem necessariamente o uso de estatinas⁷³. Portanto, é fundamental ter em atenção as indicações do painel de especialistas musculares.

O painel não defende que se realize uma medição ou monitorização rotineira dos níveis da CK em pacientes assintomáticos, uma vez que as elevações clinicamente relevantes, devido à toma de estatinas, são raras. Para além disso, a maioria delas são benignas e relacionadas com fatores como o exercício físico, e não existe nenhuma evidência de que o custo adicional desta monitorização melhore os cuidados médicos⁷⁴.

Estudos recentes têm sugerido que as exames rotineiras da CK não são custo-efetivas⁷⁵.

No que diz respeito aos sujeitos sintomáticos, o painel defende a monitorização da CK para avaliar a gravidade do dano muscular e facilitar a decisão relativamente à continuação da terapia. Para além disso, recomenda que todos os pacientes sintomáticos com terapêutica com estatinas tenham uma avaliação da função tiroideia, visto que o hipotireoidismo pode diminuir o catabolismo da estatina, bem como a procura de fatores exacerbantes, tais como a medicação concomitante, que também reduz o metabolismo deste hipolipemiante⁷⁶.

Na ausência de factores exacerbantes, e se o paciente tiver sintomas musculares insuportáveis, os peritos recomendam que a estatina seja interrompida, independentemente do nível da CK, até que fique assintomático. Quando este resultado se verificar, a mesma estatina pode ser reiniciada na mesma dose para testar a reprodutibilidade dos sintomas. Se, após a reintrodução da estatina que causou os efeitos adversos, os sintomas voltarem a ser visíveis, as estratégias apontadas como alternativas são as seguintes:

1) **Fluvastatina:** a fluvastatina 80mg (fluvastatina XL) é a formulação mais utilizada, visto que possui diversas características farmacocinéticas (elevada ligação as proteínas plasmáticas, não a CYP3A4 ou ao substrato de glucuronidação), que limita a sua exposição sistémica. Jacobson *et al.*⁷⁷ propuseram a fluvastatina 80mg diariamente como a primeira estatina a ser utilizada nos pacientes com miopatia associada à toma de estatinas. Se a redução do c-LDL não for a desejada, a fluvastatina 80mg pode ser combinada com ezetimibe, obtendo-se uma redução do c-LDL de 45-50%.

2) **Rosuvastatina:** a rosuvastatina tem sido utilizada num regime de baixa dose (5-10mg) e em vários modos de administração: diariamente, em dias alternados ou semanalmente. Glueck *et al.*⁷⁸ utilizaram baixas doses de rosuvastatina (5-10mg diariamente) em 61 pacientes intolerantes às outras estatinas durante 12 semanas e comprovaram que quase todos os pacientes (apenas um descontinuou o tratamento devido a mialgias) toleraram este tratamento.

3) **Ezetimibe:** se os sintomas musculares voltam a surgir, mesmo com as estatinas consideradas mais seguras (fluvastatina e rosuvastatina), a opção do ezetimibe pode ser considerada. O ezetimibe em monoterapia diminui o c-LDL entre 15-20%.

4) **Levedura de arroz vermelho:** uma dose de 1200-2400mg (contém aproximadamente 2-4mg de lovastatina, respetivamente), duas vezes ao dia, diminui o c-LDL entre 20-25%⁷⁹. Num estudo realizado por Halbert *et al.*⁸⁰, 20 dos 21 pacientes intolerantes às estatinas toleraram sem quaisquer problemas musculares 2400g de levedura de arroz vermelho diariamente com uma redução de 30% do c-LDL após 12 semanas de tratamento. Apesar destes dados encorajadores, existem diversas preocupações, tais como o fato de os produtos comerciais de levedura de arroz vermelho terem quantidades variáveis de lovastatina e alguns conterem mesmo componentes tóxicos.

Se o paciente tiver queixas musculares toleráveis e a CK não menos que o limite normal ou elevação ligeira da CK (CK < 10 vezes o limite normal), o painel recomenda que a terapia com estatinas pode ser continuada da mesma forma ou que se diminua a dose, dependendo dos sintomas.

Se o paciente tiver queixas musculares toleráveis mas elevações moderadas ou acentuadas da CK, ou caso se verifiquem rabdomiólises clinicamente importantes, a terapêutica com estatinas deve ser interrompida e os riscos e benefícios cuidadosamente reconsiderados. Em raras situações, tais como aquelas em que o paciente tem outra causa de dano muscular, o médico e o paciente podem decidir continuar a terapêutica apesar do aumento da CK, visto que os benefícios são considerados superiores aos riscos⁶³. Relativamente à rabdomiólise, caso os sintomas musculares ou o aumento da CK persistam, após a interrupção da terapêutica, é necessário ponderar a eletromiografia e a biopsia muscular.

Em resumo, podemos concluir que a monitorização da creatina fosfocinase sérica não é requerida, no entanto, poderá ser útil nos pacientes de elevado risco ou nos que têm sintomas inespecíficos. Uma estimativa do nível sérico desta enzima é necessária para confirmar o diagnóstico e avaliar a gravidade do dano muscular.

Para além da CPK, as transaminases foram apontadas como outro possível marcador para a miopatia induzida pelas estatinas, no entanto, tem sido sugerido que o aumento das mesmas pode ser um efeito farmacológico normal e transitório da redução do colesterol nos hepatócitos e que os custos do *screening* e da monitorização podiam ser elevadíssimos⁷⁵.

3.5. Incidência da miopatia associada à toma de estatinas

Como estimativa, pelo menos 1,5 milhões de pessoas por ano experienciam eventos adversos musculares enquanto tomam estatinas.

Nos Estados Unidos, onde em média 33 milhões de adultos tomam estatinas, é esperado que dores musculoesqueléticas se verifiquem em 7 milhões de indivíduos, sendo atribuídas a terapia com estatinas em 25% dos casos³⁷.

É importante referir que existe uma grande variabilidade no que diz respeito à miopatia associada à toma de estatinas reportada. A assessoria clínica, no que concerne à utilização e segurança das estatinas, publicou, através de Pasternak *et al.*⁸¹, um estudo em que aproximadamente 5% dos participantes nos ensaios clínicos são afetados por qualquer tipo de miopatia associada a toma de estatinas. Dependendo das definições de miopatia utilizadas nos ensaios clínicos, a incidência pode variar dos 0%, tal como foi comprovado no ensaio *Treating for New Targets* (TNT), para 0,27% como foi identificado no estudo 4S e chegar até mais do que 5% em outros ensaios clínicos². No entanto, nos estudos observacionais, a incidência de miopatia varia entre 5-10%.

Uma razão geralmente apontada para esta discrepância é a inclusão seletiva de indivíduos jovens e saudáveis, excluindo deste modo os pacientes com fatores de risco para a miopatia.

Uma outra razão plausível é que esses ensaios clínicos têm como objetivo avaliar a eficácia das estatinas e não a suscetibilidade aos efeitos adversos, tais como as dores musculares. Quando olham para a miopatia, focam-se apenas na forma mais grave, a rabdomiólise, excluindo muitas vezes a mialgia, a fadiga ou outras queixas musculares menos graves⁸².

Para além disso, muitos ensaios clínicos utilizam poucos pacientes e são realizados durante curtos períodos de tempo, sem existir por vezes a possibilidade de observação da toxicidade⁸³.

A miopatia induzida pelas estatinas parece ser diferente nos ensaios randomizados comparativamente com a ocorrente na prática clínica. Nos ensaios randomizados, o mecanismo parece envolver alterações farmacocinéticas, ou seja, alguns indivíduos desenvolvem toxicidade quando os níveis de estatina são elevados devido ao reduzido metabolismo do fármaco. Porém, na prática clínica, a toxicidade parece estar relacionada com uma predisposição metabólica.⁸⁴

3.6. Manifestações clínicas da miopatia associada à toma de estatinas

A miopatia provocada pelas estatinas tem sido associada a todas as estatinas⁸⁴.

Não existem evidências conclusivas de que existe alguma diferença entre as estatinas quanto ao risco de induzir miopatia, porém, comparando as doses máximas aprovadas para todas as estatinas, 40mg de sinvastatina parece ter a taxa mais elevada de miotoxicidade, enquanto a fluvastatina 80mg a mais baixa⁸⁵.

Quando as estatinas induzem miopatia, os sintomas observados são os seguintes: fadiga, dor muscular, sensibilidade muscular, fraqueza, câibras noturnas e dor no tendão.

A forma mais comum de miopatia (>95%) são as dores musculares com ou sem elevações da CK. As queixas musculares são normalmente simétricas e envolvem grupos musculares próximos.

O tempo mediano apontado para o início dos efeitos adversos musculares associados a toma de estatinas foi de cerca de 3 meses⁸⁶.

O estudo acerca da previsão do risco muscular em condições observacionais (PRIMO) foi a primeira investigação realizada em grande escala relativamente ao risco, às causas e à natureza dos sintomas musculares. Incluiu 7,924 pacientes franceses com hipercolesterolemia, com idades compreendidas entre os 18-75 anos, medicados com elevadas doses de estatinas durante 3 ou mais meses antes do estudo. A terapêutica diária com estatinas incluiu: atorvastatina 40 a 80mg, fluvastatina 80mg, pravastatina

40mg e sinvastatina 40 a 80mg. Neste estudo, 10,5% dos pacientes relataram sintomas musculares.

O estudo PRIMO forneceu informação relevante no que diz respeito às características dos sintomas musculares. Os sintomas musculares mais frequentes foram: rigidez e câibras, generalizados em 60% dos casos e intermitentes em 75%. Um em cada 4 pacientes experienciou tendinites. Os sintomas musculares foram normalmente associados a fraqueza. A intensidade da dor foi ligeira a moderada e não interferiu com as atividades diárias dos indivíduos em 54% dos casos, enquanto que esta foi catalogada de moderada a grave em 42% dos indivíduos⁸⁷.

3.7. Impacto da miopatia induzida pelas estatinas

Apesar de a maior parte da literatura sobre a miopatia relacionada com as estatinas enfatizar que este distúrbio tende a ser auto-limitado e não tem impacto significativo no dia-a-dia dos pacientes, o desenvolvimento da miopatia pode ter impacto na qualidade de vida afetando a habilidade requerida em tarefas simples como abrir frascos ou a capacidade para participar em atividades físicas como golfe, ténis, ou outras formas de exercício.

Uma pesquisa realizada por Franc *et al.*⁸⁸ confirmou que aproximadamente 90% dos pacientes com sintomas musculares relataram que estes têm impacto de ligeiro a moderado nas suas atividades diárias, enquanto 10% dos mesmos confirmou uma incapacidade grave. Mais de um terço dos pacientes relatou tomar analgésicos para atenuar os sintomas.

Os pacientes que experienciam eventos adversos durante o tratamento com estatinas são mais propensos a interrupção do tratamento⁸⁹. Pelo menos 25% dos adultos que iniciam a toma de estatinas interrompem o tratamento dentro de 6 meses, e acima de 60% dentro de 2 anos⁹⁰.

De facto, a baixa adesão dos pacientes à terapêutica é uma questão importante relativamente à terapêutica com estatinas. O estudo da autoria de Jackevicius, Mamdani e Tu⁹⁰ demonstrou que mais de metade dos pacientes idosos que iniciam o tratamento

podem limitar o benefício das estatinas devido à descontinuação prematura do tratamento.

3.8. Terapêutica em dias alternados

Tem-se observado que a duração do efeito das estatinas na diminuição do colesterol é consideravelmente superior à duração da semi-vida farmacocinética desses fármacos. A informação é sustentada pela confirmação de que, após a descontinuação do tratamento com estatina, verifica-se uma longa persistência do efeito do fármaco. Este aspeto é constatável visto que, após interrupção do tratamento, são necessárias algumas semanas até que o nível do colesterol retorne a *baseline*. Assim, a duração prolongada do efeito das estatinas sugere que as mesmas podem ser tomadas intermitentemente, por exemplo, através de um tratamento em dias alternados⁹¹

Jafari *et al.*⁹² realizaram um ensaio no qual os pacientes com e sem doença cardíaca isquémica foram randomizados com 1 dos 3 tipos de regimes com atorvastatina. O grupo 1 recebeu 10mg em dias alternados, o grupo 2 recebeu 10mg todos os dias, e o grupo 3 recebeu 20mg em dias alternados, durante 6 semanas. Dos 54 pacientes, 46 completaram o estudo. O estudo confirmou que, na redução do c-LDL, o tratamento com atorvastatina 10mg em dias alternados é tão seguro e efetivo como a terapêutica com 10mg diários.

Uma revisão da literatura acerca da administração da estatina diariamente ou em dias alternados foi publicada por Reindl, Wright e Wargo⁹⁴. Eles concluíram que o tratamento com estatina em dias alternados parece ser efetivo na redução do c-LDL e com custos mais baixos. No entanto, para manter o mesmo grau de diminuição no c-LDL, enquanto a estatina é administrada em dias alternados, a dose do fármaco necessita, frequentemente, de ser aumentada.

Marcus *et al.*⁹¹, com base em diversos estudos publicados, concluíram que a terapêutica com estatinas em dias alternados parece ser tão efetiva como o tratamento diário. A vantagem da terapêutica em dias alternados não é só ao nível económico, podendo resultar numa redução de custos entre 30%-50%, mas também poderá ser benéfica na diminuição da incidência dos efeitos adversos, particularmente a miopatia.

No entanto, uma potencial desvantagem desse tratamento é a falta de adesão à terapêutica por parte dos pacientes. Este problema foi abordado num estudo realizado por Laufs *et al.*⁹⁵. Outro estudo, da autoria de Wong, Jiang e Griffiths⁹⁵, confirma a baixa adesão, principalmente dos pacientes mais novos (<50 anos), acarretando o não cumprimento das metas terapêuticas em muitos casos.

Deste modo, como forma de minimizar os efeitos adversos das estatinas, surge a terapêutica em dias alternados, que, para além disso, contribui para a redução dos custos do tratamento. No entanto, tem como desvantagem a reduzida adesão à terapêutica, bem como, por vezes, a necessidade de se aumentar a dose para se obter os níveis desejados de c-LDL. Nesta área, serão necessários mais estudos que esclareçam melhor a necessidade ou não do aumento da dose, aquando do tratamento em dias alternados, visto que este aspeto terá grande influência no desenvolvimento da miotoxicidade pelas estatinas, como anteriormente foi discutido.

3.9. Mecanismos patofisiológicos da miopatia associada à toma de estatinas

Muitas hipóteses têm sido propostas para a explicação dos efeitos miotóxicos das estatinas e o desenvolvimento da miopatia, no entanto, o mecanismo exato ainda não foi elucidado.

Especula-se que a toxicidade muscular provocada pelas estatinas resulta da depleção de um dos três componentes da via principal da HMG-CoA redutase, que são inibidos aquando da toma destes hipolipemiantes: a depleção do colesterol, que leva a alterações das propriedades membranares, das proteínas prenizadas, que irá resultar numa alteração da sinalização celular e da coenzima Q10 que levará a alterações na função mitocondrial⁹⁶.

Para além disso, a alteração na regulação do fluxo dos iões de cálcio no sarcolema também foi apontada como um possível mecanismo molecular desencadeante da miopatia associada à toma de estatinas. As vias afetadas aquando da utilização de estatinas são destacadas na figura 4.

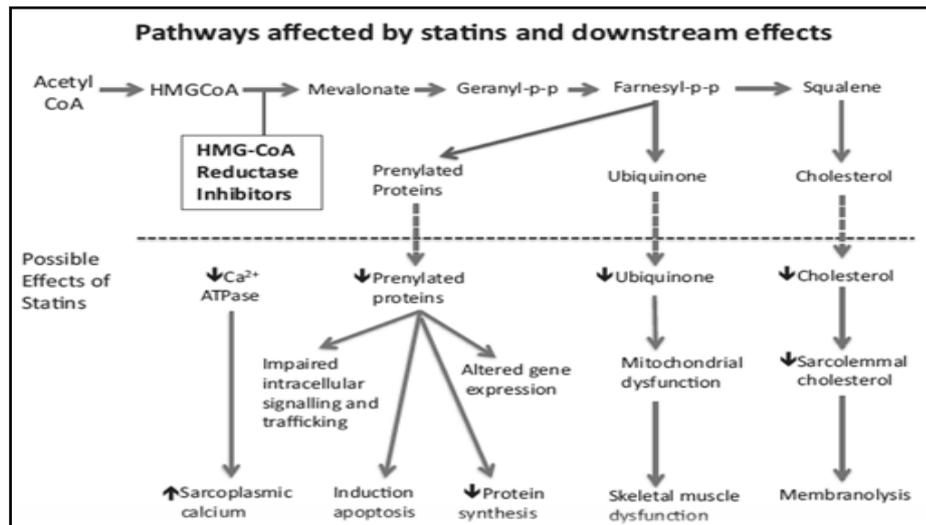


Figura 4 - Os possíveis mecanismos através dos quais as estatinas podem provocar dano muscular (adaptado de Needham e Mastaglia⁹⁷); P-P-pirofosfato; Ca²⁺ - cálcio; ↓ - redução.

3.9.1. COLESTEROL

Um possível fator que contribui para a miopatia associada à toma de estatinas é a redução na fluidez da membrana muscular devida à diminuição do conteúdo em colesterol. No entanto, apesar de ser o principal alvo clínico das estatinas, este não parece ser o factor determinante da miopatia⁶⁰.

3.9.2. CoQ10

A CoQ10, mais comumente designada por ubiquinona, está presente em praticamente todas as células do organismo que participam nos processos de produção de ATP. Por conseguinte, os órgãos com maior produção energética (coração, cérebro, rins e fígado) apresentam maiores concentrações de CoQ10. A sua localização é centrada nas vesículas do aparelho de Golgi, nos lisossomas e na membrana interna das mitocôndrias, onde realiza um importante papel na cadeia transportadora de eletrões.

As estatinas induzem um efeito similar ao da produção do colesterol sobre a ubiquinona através da inibição da mesma via de biossíntese, a qual tem o potencial de conduzir à disfunção mitocondrial e redução na produção energética⁹⁸.

Em humanos, têm sido reportadas diminuições entre 20-40% nos níveis da CoQ10 aquando da utilização destes hipolipemiantes⁹⁹. A diminuição é verificada, uma vez que esta benzoquinona é transportada nas partículas de c-LDL.

Uma redução substancial da ubiquinona intramuscular foi associada a uma diminuição na síntese de citrato, bem como a uma diminuição nas enzimas da cadeia respiratória, sugerindo reduções no número ou volume mitocondrial.

Porém, o principal mecanismo através do qual as estatinas induzem miotoxicidade parece resultar do seu efeito direto exercido na mitocôndria¹⁰⁰. Os dados obtidos estão de acordo com a sugestão de que a mitocôndria é o alvo inicial das estatinas *in vivo*¹⁰¹. O efeito deste grupo de fármacos parece ser especialmente direcionado para o complexo I da cadeia respiratória, em vez de uma diminuição global no volume mitocondrial. Estes resultados contrastam com os obtidos em ensaios controlados e randomizados que demonstraram a redução da atividade nos complexos 2,3 e 4 da cadeia respiratória devido à diminuição do volume mitocondrial após tratamento com elevadas doses de sinvastatina¹⁰².

Também foi avaliado o efeito da pravastatina e da atorvastatina no que diz respeito ao conteúdo de ubiquinona, na função mitocondrial e na performance física, em ratos. O estudo comprovou que os ratos tratados com atorvastatina desenvolveram disfunção mitocondrial devido ao défice de ubiquinona, com consequência na diminuição da tolerância ao exercício sem que a força e a massa muscular sejam afetadas. Pelo contrário, a pravastatina, com uma dose dez vezes superior à da atorvastatina, não provocou quaisquer efeitos. Acredita-se que a diferente permeabilidade membranas entre as estatinas poderá explicar a diferença das duas estatinas no que diz respeito aos efeitos no défice de ubiquinona e consequente disfunção mitocondrial¹⁰³. Os mesmos investigadores apontaram o défice de ubiquinona muscular como um estágio de manifestação precoce da miopatia associada à toma de estatinas, principalmente no caso das lipofílicas, e comprovaram que a suplementação com CoQ10 em ratos tratados com atorvastatina restabeleceu a atividade mitocondrial muscular e a tolerância ao exercício acompanhada por uma diminuição na produção de lactato pós-exercício.

Uma vez que tem sido demonstrado que os níveis de CoQ10 diminuem com a idade¹⁰⁴, os indivíduos com idade mais avançada podem ser mais susceptíveis a que as estatinas estejam associadas com a depleção da CoQ10. O envelhecimento é associado com diminuições na reserva do músculo-esquelético, as quais podem ser relatadas em parte no dano mitocondrial cumulativo e na baixa taxa de produção de ATP mitocondrial¹⁰⁵.

No que diz respeito à suplementação com ubiquinona por via oral em pacientes com miopatia induzida pelas estatinas, os resultados dos ensaios clínicos controlados e randomizados são contraditórios. Enquanto alguns comprovam a sua eficácia¹⁰⁶, outros colocam-na em causa¹⁰⁷. Caso *et al*¹⁰⁶ realizaram um estudo com 32 pacientes com miopatia devido à toma de estatinas. Os pacientes foram divididos em dois grupos. Um subgrupo recebeu suplementação com CoQ10 (100mg por dia) e o outro vitamina E (400 IU por dia) durante 30 dias. A gravidade da dor diminuiu em 40% com a suplementação com CoQ10 e não se alterou no grupo tratado com vitamina E. No entanto, é importante referir que os sintomas miopáticos neste estudo não foram graves, o que foi sugerido pelos valores normais da CPK.

3.9.3. PROTEÍNAS PRENILADAS

Um dos principais mecanismos propostos para a miotoxicidade atribuída às estatinas é a redução na síntese de isoprenóides farnesil pirofosfato e geranylgeranyl pirofosfato¹⁰⁸, resultando na redução da prenilação de pequenas proteínas GTPases envolvidas no crescimento e na manutenção celular, tal como anteriormente foi explicado. Se a prenilação é inibida, as GTPases irão permanecer no citoplasma inativas. Como consequência, ocorrerá indução da apoptose, diminuição na síntese proteica, dano na sinalização e tráfego intracelular, bem como alteração na expressão de genes.

A apoptose é um processo de morte celular que é altamente regulado através da ativação de uma via de sinalização específica. Consequentemente, ocorrem eventos morfológicos, bioquímicos e moleculares, tais como fragmentação do DNA, condensação nuclear e formação de corpos apoptóticos que são depois “captados” pelos macrófagos

ou células vizinhas sem que seja iniciada uma resposta inflamatória¹⁰⁹. Este processo permite a morte de uma única célula sem que ocorra a morte ou a disrupção do tecido circundante.

O início da apoptose leva à ativação da “cascata caspase”, em que a ativação das caspases “iniciadoras” (por exemplo, caspase-8, 9 e 12) clivam e ativam as caspases “efetoras” (por exemplo, caspase-3 e 7), que, por sua vez, clivam substratos proteicos da célula provocando a apoptose¹¹⁰.

Na apoptose, a mitocôndria desempenha um papel central visto que produz ATP e liberta o citocromo c para o citoplasma. Este, na presença de ATP, forma um complexo com Apaf-1, o apoptossoma. Uma vez o apoptossoma formado, a procaspase-9 pode clivar e ativar-se em caspase-9. Posteriormente, a caspase-9 pode clivar e ativar a procaspase-3, levando à apoptose. Este processo é altamente regulado.

As proteínas da família Bcl-2 foram as primeiras descritas por afetar a libertação do citocromo c. Esta família consiste em várias proteínas que podem ser anti-apoptóticas ou pró-apoptóticas. Por exemplo, Bcl-2 e Bcl-X protegem da libertação do citocromo c e são portanto anti-apoptóticas, enquanto Bax, Bak, Bad, e Bit favorecem a libertação do citocromo c da mitocôndria e assim têm uma atividade pró-apoptótica. Normalmente, o ratio Bcl-2/Bax é usado como um indicador do potencial apoptótico onde um elevado ratio protege contra a apoptose e um baixo ratio favorece a apoptose¹¹¹.

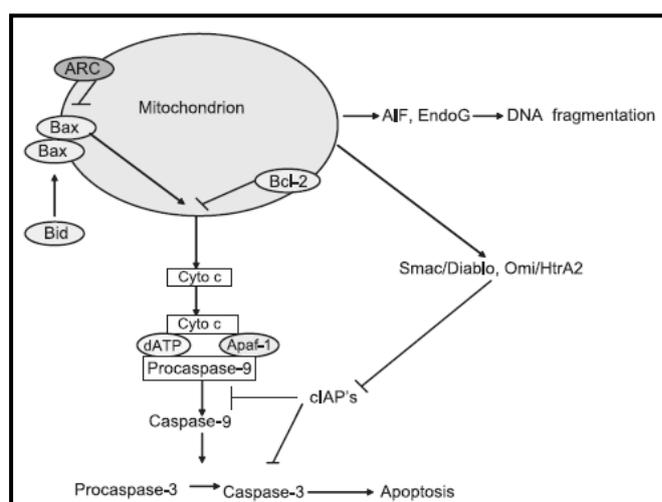


Figura 5 - Sinalização apoptótica mediada pela mitocôndria (adaptado de Dricks e Jones¹¹²).

O estudo realizado por Dricks e Jones¹¹², comprovou que a apoptose induzida pelas estatinas está associada a níveis suprimidos de Bcl-2, enquanto a expressão de Bax se manteve inalterada. Nesta linha, a apoptose induzida pelas estatinas está relacionada com um mecanismo mediado pela mitocôndria e envolvido na diminuição do ratio Bcl-2/Bax.

Ademais, tem sido demonstrado, em vários tipos celulares, incluindo células do músculo-esquelético, que a depleção de isoprenóides é responsável pela indução da apoptose¹¹³. A redução na produção de isoprenóides pode levar à falta de geranilgeranilação e/ou farnesilação das proteínas, conduzir a um aumento das níveis de cálcio citostólico, o que por sua vez ativa a calpaína. A ativação da calpaína leva à translocação da Bax para a mitocôndria, causando a libertação do citocromo c através do poro de transição mitocondrial, o que ativa a caspase-9, que cliva e ativa a caspase-3.

3.9.4. CÁLCIO

O estudo realizado por Sirvent e Fabre¹⁰⁰ apoia a ideia de que a toxicidade muscular induzida pelas estatinas é associada a uma alteração precoce de um ou mais complexos da cadeia respiratória na mitocôndria, que poderá comprometer a função mitocondrial e desregular a homeostase do Ca^{2+} . Nesse estudo foram observadas alterações na frequência das descargas do cálcio para o sarcoplasma devidas às alterações provocadas pela fluvastatina na composição dos túbulos T. Este fenómeno pode alterar a expressão das proteínas ativadas pelo Ca^{2+} , tais como as calpaínas, favorecendo a apoptose e a degradação proteica. Estas alterações podem explicar o porquê de os pacientes tratados com estatinas desenvolverem intolerância ao exercício.

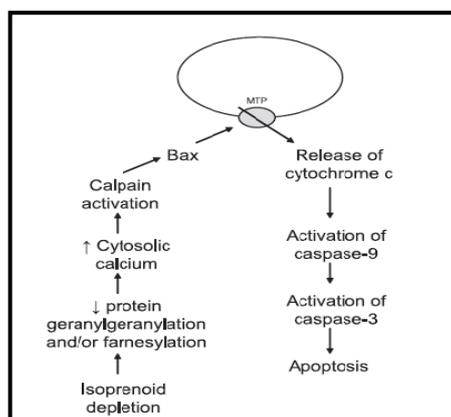


Figura 6 - Esquema hipotético da apoptose induzida pelas estatinas nas células do músculo-esquelético

(adaptado de Dricks e Jones¹¹²); (MTP - poro de transição mitocondrial).

No retículo sarcoplasmático, os recetores rianóides (RyR) estão envolvidos na libertação do cálcio para o citoplasma. A isoforma predominante no músculo-esquelético é RyR-1. No entanto, num estudo baseado em biopsias¹¹⁴, verificou-se um aumento na expressão do mRNA RyR-3 nos pacientes com dano na estrutura muscular, indicando uma expressão anormal das isoformas RyR na miopatia associada às estatinas.

3.10. Fatores predisponentes à miopatia

O risco para a miopatia associada à toma de estatinas pode ser minimizado através da identificação dos pacientes vulneráveis e/ou das condições predisponentes para esses efeitos adversos. Os fatores de risco relacionados com o paciente e/ou relacionados com o fármaco estão especificados na tabela 5.

FATORES RELACIONADOS COM O PACIENTE

- Idade avançada (especialmente > 80 anos)
- Sexo feminino
- Baixo índice de massa corporal
- Fatores genéticos (por exemplo, polimorfismos associados com as isoenzimas do CYP450, os transportadores de fármacos e o metabolismo dos miócitos)
- Co-morbilidades (hipotireoidismo não tratado, baixos níveis da vitamina D, insuficiência renal crónica e diabetes)
- Cirurgia (a Associação Americana do Coração recomenda a interrupção temporária das estatinas antes de uma grande cirurgia)
- Consumo excessivo de álcool
- Exercício vigoroso

FATORES RELACIONADOS COM O FÁRMACO

- Elevadas doses de estatinas
 - Tipo de estatina (risco mais elevado com lovastatina, sinvastatina e atorvastatina)
 - Interações farmacológicas
-

Tabela 5 - Fatores de risco para a miopatia induzida pelas estatinas

IDADE AVANÇADA

A idade provoca alterações na composição e função corporal, incluindo redução na depuração renal e hepática, o que altera a farmacodinâmica e a farmacocinética dos fármacos¹¹⁵. Para além disso, os idosos, normalmente, possuem diversas co-morbilidades para as quais, na maioria dos casos, é necessário recorrer a tratamento farmacológico. Todos estes aspetos contribuem para uma elevada sensibilidade desta categoria de indivíduos, mesmo a baixas doses de estatinas. Deste modo, os idosos (especialmente com idade > 80anos) possuem um risco acrescido para desenvolver miopatia associada à toma de estatinas.

Devido ao declínio da força muscular relacionado com a idade, um pequeno comprometimento da função muscular pode causar uma grande alteração funcional, bastante superior à que ocorre nos jovens. Assim, nesta faixa etária é prudente iniciar a terapêutica com baixas doses de estatinas e cuidadosamente elevar a dose, se necessário¹¹⁶.

SEXO FEMININO

Até à data, existem poucos relatos baseados no sexo dos indivíduos que especifiquem a relação entre a idade avançada e a incidência de reações miotóxicas entre os utilizadores de estatinas. No entanto, dados de duas publicações⁸¹ indicam que as mulheres, em comparação com os homens, demonstram um risco aumentado de desenvolverem eventos adversos musculares relacionados com a toma de estatinas.

Em geral, as reações adversas aos fármacos são mais comuns entre as mulheres. Tem sido relatado que o sexo feminino tem um risco 1,5-1,7 vezes superior relativamente ao masculino para adquirir reações adversas clinicamente significativas aos fármacos².

As evidências que suportam as diferenças no metabolismo das estatinas baseadas no sexo dos indivíduos apontam a desigualdade quanto ao conteúdo em massa gorda entre homens e mulheres como um dos fatores responsáveis. É importante referir que as doses dos fármacos nos indivíduos idosos raramente são tituladas de acordo com o seu peso. Em alguns casos, pode ocorrer a exposição das mulheres numa idade mais avançada a uma dose superior àquela que o seu corpo é capaz de metabolizar e eliminar eficazmente. As mulheres, por sua vez, tendem a ter uma percentagem mais elevada de gordura no seu corpo, o que afeta o volume de distribuição de alguns fármacos e pode aumentar significativamente a semi-vida de uma variedade de medicamentos, incluindo as estatinas mais lipofílicas¹¹⁷.

Níveis fisiológicos significativamente mais elevados de CoQ10 (1,11 vs 0,86 umol/L) em homens do que em mulheres foram relatados. No entanto, este nível mais baixo da CoQ10 nas mulheres, que as predispõe à miopatia, não tem sido completamente esclarecido na literatura².

As diferenças baseadas no sexo, relativamente à percepção da dor, favorecem a tendência de um aumento dos relatos por parte das mulheres. De facto, existe uma tendência para as mulheres serem mais sensíveis à dor e de a avaliarem como sendo mais grave, em relação aos homens¹¹⁸.

Uma meta-análise recente realizada por Kostis *et al.*¹¹⁹ não detetou qualquer diferença relativamente ao sexo nos efeitos adversos relacionado com as estatinas. No entanto, este estudo reportou que as mulheres parecem ser sub-representadas nos ensaios clínicos com estatinas.

FATORES GENÉTICOS

O papel da genética no desenvolvimento da miopatia associada à toma de estatinas é inquestionável.

Recentemente, foi comprovado que o polimorfismo de certos genes (SLCO1B1, UGTs, COQ2, ABCG2, ABCB1) pode ter um impacto significativo na farmacocinética das estatinas e nos seus efeitos adversos¹²⁰.

Até ao presente, apenas polimorfismos no gene *SLCO1B1* e *COQ2* foram validados como estando associados à miopatia induzida pelas estatinas¹²¹.

Os polimorfismos no gene *SLCO1B1* (que codifica a proteína responsável para a captação hepática das estatinas hidrofílicas) estão associados a uma redução na captação hepática de muitas estatinas, aumentando os níveis plasmáticos e, portanto, conduzindo a um elevado risco de miopatia associada à toma destes hipolipemiantes.

O grupo colaborativo *SEARCH* realizou, em 2008, um estudo genómico, através do qual se desvendou que os pacientes com polimorfismo num único nucleótido no *SLCO1B1*, localizado no cromossoma 12, tiveram um risco 4,5 vezes superior de miopatia em heterozigóticos e 17,5 vezes superior nos homozigóticos, enquanto tomavam estatinas¹²¹.

No que diz respeito ao gene *COQ2*, este tem um papel fundamental na síntese da coenzima Q10.

Oh *et al.*¹²² compararam 133 sujeitos intolerantes às estatinas com 158 controlos tolerantes a este grupo de fármacos. Descobriram que variações genéticas na CoQ10 estavam associadas a um risco aumentado de intolerância à estatina, definido através de sintomatologia muscular.

CO-MORBILIDADES

A co-morbilidade desempenha um papel significativo na desaceleração do metabolismo e da depuração da estatina. Partindo da ideia de que os efeitos adversos provocados pelas estatinas no músculo aumentam com o aumento da dose, uma condição que poderá conduzir a uma acumulação das estatinas no plasma será considerada um fator de risco para a miopatia induzida pelas estatinas⁶³. A insuficiência renal e hepática são exemplos de condições que poderão elevar os níveis das estatinas no plasma². Para além disso, a desidratação é considerada um outro fator de risco para a baixa tolerância dos idosos às estatinas. A desidratação pode interferir com a depuração normal do fármaco através da redução da capacidade do corpo para o eliminar convenientemente, levando assim a níveis elevados deste no organismo.

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

A utilização concomitante de fármacos que inibem ou induzem a via metabólica das estatinas é uma possível explicação para os efeitos adversos destes hipolipemiantes. A ocorrência de interações medicamentosas entre estatinas e outros medicamentos tem sido bem documentada¹²³. Ao nível farmacodinâmico (por exemplo, ao nível do local de ação), as estatinas não são propensas a interferir com outros fármacos. No entanto, ao nível farmacocinético (por exemplo, absorção, distribuição, metabolismo, eliminação) elas demonstram diferenças notáveis, incluindo semi-vida, exposição sistêmica, concentração plasmática máxima (Cmax), biodisponibilidade, etc.

O aumento das interações farmacológicas pode ser o resultado de diversos fatores, incluindo o aumento na captação e absorção das estatinas pelo intestino; a diminuição do fluxo sanguíneo hepático que limita a quantidade de estatina transportada para o fígado para o metabolismo de primeira passagem; a inibição da excreção renal, especialmente em caso de insuficiência renal ou redução renal do fluxo sanguíneo, que é um fenómeno esperado nos idosos; e alterações no metabolismo das estatinas, especialmente se os outros agentes interagem com a via através da qual a estatina é normalmente metabolizada.¹²⁴

As principais interações farmacológicas com estatinas e o mecanismo de interação proposto estão especificadas na tabela 6.

Mecanismo de interação	Fármaco/Substância	Grupo
Inibição da CYP3A4	Amiodarona	Antiarrítmico
	Azitromicina Eritromicina Claritromicina Telitromicina Troleandomicina Ciprofloxacina	Antibiótico
	Itraconazole Ketokonazole Fluconazole	Antifúngicos azóis
	Azelnipidina, benidipina Diltiazem Mibefradil Nifedipina	Antagonistas dos canais de cálcio

	Verapamil	
	Sumo de toraja	Sumo de cítricos
	Clopidogrel	Anticoagulante e antitrombótico
	Ciclosporina Erlotinib Tacrolimus	Imunossupressor
	Nefazodone	Antidepressivo
	Nelfinavir Lopinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir	Inibidores da protease
	Varfarina	Anticoagulante
Indução da CYP3A4	Fenitoína	Antiepiléptico e anticonvulsivante
	Rifampicina	Antibiótico
	Síndrome St.John's	
Inibição da CYP2C8 E CYP2C9	Gemfibrozil	Fibrato
Inibição da CYP2C19	Clopidogrel	Anticoagulante e antitrombótico
Inibição da P-gp (MDR1)	Azitromicina Eritromicina Claritromicina Telitromicina Troleandomicina	Antibióticos
	Digoxina	Cardiotónico
Inibição da OATP1B1	Sumo de cítricos Sumo de toranja Sumo de laranja	
	Ciclosporina	Imunossupressor
	Gemfibrozil	Fibrato

Tabela 6 - As principais interações farmacológicas com estatinas e o mecanismo de interação proposto(adaptado de Corsini e Bellosa¹²⁵).

As estatinas são substratos de múltiplos transportadores de fármacos (incluindo OATP1B1, BCRP e MDR1) e diversas enzimas do citocromo P450 (incluindo CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19 e CYP2C9).

É importante referir que a indução ou inibição das isoenzimas CYP450 é uma causa importante para as interações farmacológicas. No que diz respeito à CYP3A4, e com base nos factos acima mencionados, pode-se concluir que, em pacientes que necessitam simultaneamente de estatinas e inibidores da CYP3A4, a pravastatina ou a fluvastatina são escolhas razoáveis para a minimização do potencial de interação farmacológica, enquanto a atorvastatina parece levar a um risco moderado e deverá ser utilizada com precaução. A sinvastatina e a lovastatina apresentam um risco elevado de interações farmacológicas e devem ser evitadas em pacientes que tomam concomitantemente inibidores da CYP3A4¹²⁶. Portanto, os níveis plasmáticos das estatinas podem aumentar, após tratamento com inibidores da CYP3A4, ou diminuir, aquando da utilização de indutores desta isoenzima.

Relativamente à miopatia, a FDA (*Food and Drug Administration*) reconhece as interações medicamentosas associadas à toma de estatinas, como potenciadoras do aumento do risco de lesão muscular⁵⁴.

Estudos têm comprovado que a incidência da miopatia associada à toma de estatinas varia quando estes hipolipemiantes são administrados em monoterapia (0,1-0,5%) em comparação com terapia combinada com outros fármacos redutores dos níveis de colesterol (0,5-2,5%)¹²⁷.

A terapia combinada de estatinas e fibratos é a causa melhor reconhecida para o aumento do risco de miopatia¹²⁸.

Embora existam pesquisas sobre o aumento do risco com o uso combinado de estatinas e fibratos, os fibratos não inibem o sistema enzimático CYP450 durante o metabolismo hepático. O processo conhecido como glucuronidação tem sido sugerido não apenas como um meio para o metabolismo da estatina mas também como um possível mecanismo para a toxicidade da mesma na presença de vários medicamentos¹²⁹

Quando as estatinas são administradas na forma de lactona, são rapidamente convertidas nas formas ácidas, mais ativas. A glucuronidação é um processo de

metabolização das estatinas através do qual as formas ácidas ativas se tornam em glucuronídeos instáveis, que, por sua vez, se modificam rapidamente em formas de lactona inativas. Os fibratos, como, por exemplo, o gemfibrozil, inibem a via da glucuronidação, por conseguinte aumentam a concentração das formas ácidas de algumas estatinas, e potencialmente o risco de miopatia⁸⁴.

Graham *et al.*¹³⁰ examinaram dados provenientes de estudos que incluíram 252,460 pacientes tratados com fármacos hipolipemiantes, tendo identificado apenas 24 casos de rabdomiólises associados à toma destes medicamentos. O risco de rabdomiólise com a monoterapia com fibratos foi 5,5 vezes mais elevado do que o risco da monoterapia com estatinas. Similarmente, Gaist *et al.*¹³¹ recorreram a dados da prática clínica no Reino Unido e concluíram que a taxa de incidência da miopatia com fármacos hipolipemiantes foi 5,6 vezes mais elevada com a monoterapia com fibratos do que com a monoterapia com estatinas.

Nesse sentido, as informações acima mencionadas assinalam um risco acrescido tanto para a miopatia como para a rabdomiólise da toma de fibratos comparativamente com a terapia com estatinas.

No entanto, por vezes, é necessário recorrer a uma terapia combinada que inclua os dois hipolipemiantes acima referidos, como é o caso do síndrome metabólico.

Na terapêutica do mesmo, o exercício físico é parte fundamental, porém, quando este não permite alcançar os objetivos pretendidos, torna-se necessário o recurso a fármacos.

Para a correção do distúrbio metabólico é fundamental que seja atingido um certo nível sérico lipídico, não só do c-LDL mas também do c-HDL e dos triglicéridos. Nesse âmbito, a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Europeia da Aterosclerose - ESC/EAS recomendam a necessidade de uma terapêutica combinada com estatinas e fibratos, que é considerado um tratamento efetivo. Contudo, apesar de esta terapêutica ser considerada segura, estudos comprovam que a combinação destes dois fármacos aumenta a incidência das miopatias¹³².

Para além disso, o acréscimo da atividade física aumenta ainda mais o risco da ocorrência de lesões musculares. Embora a nova *guideline* da ESC sobre dislipidémia

esteja muito focada no estilo de vida e na medicação, ela não aborda o problema do risco elevado de miopatia durante a terapêutica com estatinas, fibratos e exercício¹³³.

Em conclusão, embora a terapêutica combinada de fibratos e estatinas seja suposto ser segura, miopatias, miosites ou rabdomiólises podem desenvolver-se. O exercício, como uma parte das modificações do estilo de vida, pode aumentar o risco de efeitos adversos musculares para além da terapêutica com fármacos, promovendo um conflito entre as duas principais vias terapêuticas do síndrome metabólico¹³⁴.

4. Exercício físico

De entre os fatores predisponentes acima mencionados, o exercício físico é considerado a principal causa para a miopatia induzida pelas estatinas², merecendo deste modo um especial destaque.

4.1. Influência do exercício físico na miopatia induzida pelas estatinas

A inatividade é elevada em quase todos os países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Os dados recolhidos nos inquéritos de saúde de todo o mundo são consistentes: a proporção de adultos sedentários varia entre os 60 e os 85%. É estimado que a inatividade causa 2 milhões de mortes em todo o mundo anualmente¹³⁵.

Por outro lado, existem evidências substanciais¹³⁶ de que o exercício regular tem efeitos benéficos na saúde física e mental e contribui para a prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares ou de outras doenças crónicas. Os dados recentes sugerem que o exercício pode ter um papel fundamental na aceleração da taxa de biogénese mitocondrial, atenuando a disfunção mitocondrial que surge durante o envelhecimento, a doença metabólica e as condições de atrofia muscular, aumentando assim a resistência à fadiga e a qualidade de vida¹³⁷.

Porém, a miotoxicidade relacionada com a toma de estatinas parece ser intensificada pelo exercício físico¹³⁸. As dores musculares exacerbadas pelo exercício são descritas em até 46% dos pacientes que tomam estatinas¹³⁹.

O aumento da CK aquando da junção das estatinas com o exercício físico já foi confirmado. Thompson *et al.*¹⁴⁰ foram os primeiros a investigar a hipótese de que o exercício em combinação com as estatinas promove elevações significativas da CK, em comparação só com a prática de exercício. O estudo incluiu 29 indivíduos saudáveis com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber lovastatina (40mg) ou placebo, durante 5 semanas. Os mesmos realizaram, 4 semanas após o tratamento, uma caminhada de 45 minutos. Após a realização da experiência, observou-se um aumento significativo da CK (33%) nos indivíduos que estavam a tomar lovastatina em comparação com os que receberam placebo.

Os efeitos adversos das estatinas no músculo-esquelético durante o exercício são largamente aceites por muitos profissionais e investigadores de serem dose-dependente¹³. A administração de uma elevada dose de sinvastatina (80mg por dia) associa-se a uma redução do volume e/ou número mitocondrial¹⁰².

Os utilizadores de estatinas são, na maior parte, idosos, indivíduos que também apresentam fragilidade física, uma situação que leva os médicos a aconselharem-lhes a prática de atividade física. No entanto, o aumento da CK após realização de exercício está diretamente relacionado com a idade dos utilizadores de estatinas, sugerindo que a suscetibilidade do exercício induzir dano muscular, aquando da toma de estatinas, aumenta com a idade¹⁴¹.

Para além disso, as respostas individuais no nível da CK variam e podem ser influenciadas por múltiplos fatores, tais como os genéticos, o nível de performance atlética e os tipos de exercícios realizados⁷³.

Evidências recentes sugerem que os fatores genéticos aumentam a suscetibilidade individual para a miopatia associada a toma de estatinas¹⁴². Uma vez que indivíduos que não foram tratados com estatinas também demonstraram suscetibilidade genética para o exercício induzir dano muscular, colocou-se a hipótese de que a interação entre os efeitos

adversos musculares, o dano, o tratamento com estatinas e o exercício é provavelmente influenciada pela expressão de certas variações genéticas. No entanto, ainda não existem dados que confirmem diretamente esta hipótese¹⁴¹.

No que diz respeito à performance atlética dos indivíduos, foi comprovado que a prevalência da miopatia aumenta drasticamente em mais do que 25% nos utilizadores de estatinas que também praticam exercício físico, e pode aumentar até mais de 75% nos atletas medicados com este tipo de hipolipemiantes⁶⁰. Similarmente, Brukert *et al.*⁸⁷ observaram mais sintomas musculares em indivíduos fisicamente ativos do que em indivíduos sedentários.

Actualmente, a informação disponível relativamente à influência da frequência, intensidade ou modalidade do exercício no risco de miopatia relacionado com a toma de estatinas ainda é escassa. Diversos estudos em humanos¹⁴³ têm demonstrado que o tratamento com estatinas aumenta o dano muscular em resposta a uma única sessão de exercício. No entanto, o exercício intenso e prolongado, especialmente exercícios de levantamento de pesos e que incluam contrações musculares excêntricas⁷³ está associado mais frequentemente aos efeitos adversos musculares.

A intensidade das diferentes formas de atividade física varia de pessoa para pessoa e depende de uma experiência anterior e do nível relativo de aptidão. Em consequência, os exemplos dados a seguir são fornecidos apenas como um guia.

Atividade física com intensidade moderada (aproximadamente 3-6 METs) Requer um esforço moderado e um batimento cardíaco acelerado	Atividade física vigorosa (aproximadamente > 6 METs) Requer um esforço intenso e causa um aumento substancial de batimentos cardíacos bem como uma respiração rápida
Exemplos de exercícios de intensidade moderada:	Exemplos de exercícios vigorosos:
<p>Caminhada acelerada</p> <p>Dança</p> <p>Jardinagem</p> <p>Caça tradicional</p> <p>Envolvimento ativo em jogos e desportos com crianças / caminhada com animais domésticos</p> <p>Tarefas gerais de construção</p> <p>Transporte / movimentação de carga (<20kg)</p>	<p>Corrida</p> <p>Caminhada/ Subir rapidamente</p> <p>Cycling rápido</p> <p>Aeróbica</p> <p>Desporto competitivo (Futebol, Volleyball, Basketball etc)</p> <p>Cavar</p> <p>Transporte /movimentação de cargas pesadas (>20kg)</p>

Tabela 7 - Classificação da atividade física (adaptado de World Health Organization¹⁴⁴)

Nota: O equivalente metabólico (MET) é comumente utilizado para expressar a intensidade da atividade física. Um MET equivale ao número de calorías que o corpo gasta enquanto está em repouso. Na medida que nos exercitamos, incrementamos os METs de acordo com o aumento da intensidade da atividade. Neste âmbito, uma atividade leve a moderada representa entre 3 a 6 METs, ou seja, o corpo ao realizar esse tipo de atividade gasta de 3 a 6 vezes mais energia do que quando permanece em repouso.

Na prática clínica, é recomendada uma curta interrupção do tratamento com estatinas antes da atividade física, por exemplo, maratona ou corrida.

A massa do músculo-esquelético é dependente de um equilíbrio entre a síntese e a degradação proteica; existindo um desequilíbrio, os efeitos serão notórios. As estatinas podem modificar a resposta do músculo perante o exercício de diversos modos. O mecanismo subjacente a este processo é ainda incerto, no entanto, tem sido associado principalmente à alteração na via ubiquitina-proteassoma e à disfunção mitocondrial. As potenciais vias para a exacerbação da miopatia associada à toma de estatinas com o exercício físico estão ilustradas na figura 7.

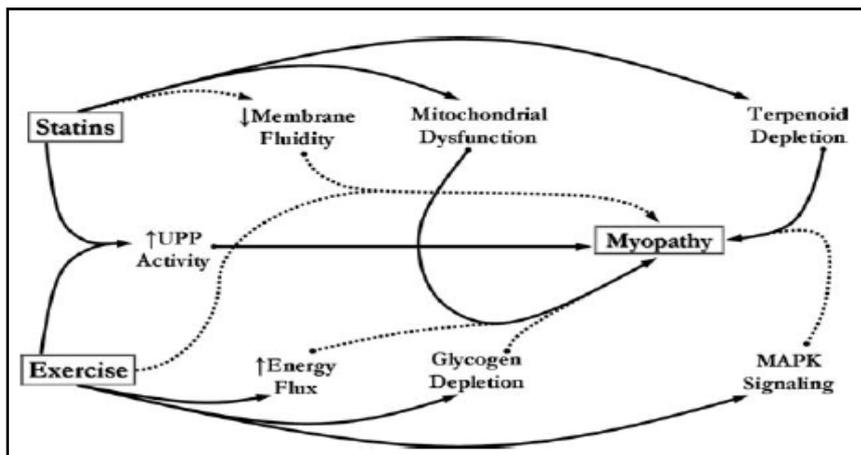


Figura 7 - Potenciais mecanismos para a exacerbação da miopatia quando da toma de estatinas e prática de exercício físico (adaptado de Meador e Huey⁶⁰).

1. Tem sido demonstrado que a via ubiquitina-proteassoma (UPP) tem um papel importante na manutenção da arquitetura do músculo-esquelético¹⁴⁵. Ela é responsável pelo reconhecimento e degradação de muitas proteínas do músculo-esquelético.

A *upregulation* desta via, devido à toma de estatinas juntamente com exercício vigoroso, tem sido associada ao aumento do dano muscular¹³⁸.

Atrogin-1 (FBX32), é um componente chave da UPP, e é induzido precocemente num processo de atrofia. Esta enzima é um mediador crítico para a toxicidade muscular associada a toma de estatinas visto que é induzida em sujeitos com miopatia e valores normais de CK⁸³.

Através da combinação das experiências realizadas tanto *in vitro* como em modelos animais, nas quais foi medido o efeito da lovastatina na expressão da atrogin-1, descobriu-se que especificamente as estatinas estimulam a lesão muscular através da indução da atrogin-1. É importante salientar que esta indução não é visível em biopsias musculares com miopatia não provocada pelas estatinas nem nos grupos controlo.

Para além disso, as estatinas também reduzem o aumento na expressão do gene da atrogin-1 que ocorre após exercício vigoroso¹³⁸. A *downregulation* da atrogin-1, após o exercício, sugere uma reduzida capacidade para limpar proteínas musculares danificadas que podem contribuir para as queixas musculares reportadas pelos sujeitos fisicamente ativos.

O estudo realizado por Urso *et al.*¹³⁸ comprovou que as estatinas induzem alterações significativas nos genes envolvidos na via ubiquitina-proteassoma (UPP), no catabolismo proteico, na inflamação e na apoptose⁶⁰. Entre os genes com expressão alterada, os investigadores identificaram o gene da FBXO3, que mostrou um aumento de quatro vezes na expressão, como o principal agente na exacerbação da miopatia induzida pelo exercício aquando da toma simultânea de estatinas⁶⁰. Se a FBXO3 ativa proteínas estruturais ou contrácteis importantes, para subsequente degradação, a sua *upregulation* pode claramente contribuir para o dano muscular associado à toma destes fármacos.

2. Uma vez que o exercício aumenta drasticamente o consumo de oxigénio e, conseqüentemente, a atividade nas vias metabólicas musculares – das quais a mitocôndria é um componente essencial – esta é uma rota óbvia através da qual se pode exacerbar a miopatia associada à toma de estatinas⁶⁰. Para além disso, o exercício aumenta a oxidação lipídica bem como diminui a resistência à insulina e melhora o perfil lipídico sanguíneo.

As evidências histopatológicas têm demonstrado que os pacientes que desenvolvem sintomas musculares devido à terapêutica com estatinas têm o

armazenamento lipídico no músculo-esquelético aumentado⁷⁰. Este aumento está associado a uma alteração na função mitocondrial, incluindo diminuição na oxidação dos ácidos gordos¹⁴⁸.

Durante o exercício físico, o fluxo energético no músculo-esquelético e a respiração mitocondrial aumentam para fornecer adenosina trifosfato (ATP) necessária para as contrações musculares.

O exercício, por sua vez, também estimula as respostas transcricionais, e se repetido ao longo do tempo, promove a biogénese mitocondrial (aumento do número ou conteúdo) e o aumento da capacidade oxidativa mitocondrial (melhoria da função). Estas adaptações, que levam a um maior capacidade de consumo de oxigénio pelo músculo-esquelético, são um componente chave da melhoria da aptidão cardiorespiratória induzida pelo exercício.

Mikuset *et al.*¹⁴⁹ realizaram uma investigação com o intuito de averiguar os efeitos da sinvastatina na alteração da aptidão cardiorespiratória e no conteúdo mitocondrial do músculo-esquelético em resposta ao exercício físico. Os dados do estudo sugerem que a sinvastatina atenua o aumento na aptidão cardiorespiratória e o conteúdo mitocondrial do músculo-esquelético quando combinada com exercício físico. Desta forma, as estatinas podem induzir *stress* oxidativo mitocondrial, que por sua vez ativa as vias apoptóticas, mitigando o aumento do conteúdo mitocondrial e a capacidade oxidativa¹⁴⁹.

Bouitbir *et al.*¹⁵⁰ caracterizaram a função mitocondrial e a produção de espécies de oxigénio reativas (ROS) no músculo-esquelético após exercício intenso em ratos tratados com atorvastatina. Os níveis de ROS foram aumentados em 60% aquando da administração da atorvastatina.

3. O conteúdo membranar do músculo-esquelético é predominantemente composto por fosfolípidos, os quais, se forem reduzidos pelo tratamento com estatinas, podem exacerbar o dano associado às sessões de exercício. Urso *et al.*¹³⁸ têm colocado a hipótese de que a terapia com estatinas pode afetar negativamente a estabilidade das membranas celulares do músculo-esquelético. Este aspeto pode, em parte, explicar porquê a CK é elevada após o exercício, particularmente a seguir ao exercício vigoroso.

4. A redução nos níveis de terpenóides tem o potencial de comprometer a sinalização celular numa grande variedade de vias, incluindo a apoptótica e na sinalização das proteínas quinase activadas por mitógeno (MAPK), que são importantes na manutenção da homeostase do músculo-esquelético durante o *stress* induzido pelo exercício. Uma vez que a via MAPK é rapidamente ativada pela contração muscular, os efeitos da diminuição dos terpenóides nesta via de sinalização pode ser outro mecanismo candidato para a exacerbação da miopatia induzida pelas estatinas com o exercício⁶⁰.

Embora o exercício físico possa aumentar o risco de miopatia, os resultados do estudo realizado por Meador e Huey⁶⁰ sugerem que as adaptações associadas ao treino físico (tais como o aumento da expressão das proteínas de choque térmico - Hsp e a redução da ativação das caspases) podem proteger o músculo das interações prejudiciais entre o tratamento com estatinas e o exercício. As Hsp auxiliam perante diversos agressores celulares, incluindo o *stress* oxidativo, a apoptose e também podem proteger contra o dano mecânico no músculo-esquelético. Dentro da família de proteínas (Hsp), a Hsp25 e a alfa beta-cristalina são ambas *upregulated* com o treino físico e estão associadas à manutenção da integridade muscular após contrações que provoquem dano. É através da redução da ativação da caspase e subsequente apoptose que estas proteínas podem reduzir a miopatia associada à toma de estatinas. Estas descobertas sugerem que a habituação ao exercício desempenha um papel protetor contra os possíveis danos musculares associados à toma de estatinas. Nesse sentido, tanto a indução da miopatia pelas estatinas como a sua exacerbação através do exercício físico podem ser minimizados recorrendo a programas de exercício físico devidamente regulados⁶⁰.

Porém, é importante referir que os dados relativos ao tratamento com estatinas e a expressão das Hsps são incertos, demonstrando tanto aumento como diminuição na expressão dependendo do tecido examinado.

Considerando que a massa muscular esquelética humana começa a diminuir 1-2% por ano, a partir dos 30 anos de idade¹⁵¹, a combinação dos efeitos adversos das estatinas juntamente com a atividade física limitada, torna os indivíduos mais idosos mais vulneráveis ao desenvolvimento de sarcopenia (diminuição da massa muscular). Sarcopenia é uma fator chave que contribui para a fraqueza, perda da mobilidade

funcional e independência¹⁵². Neste contexto, tem sido sugerido que os treinos de força na velhice podem melhorar a função e a morfologia do músculo-esquelético¹⁵³ e conseqüentemente retardar a perda muscular.

Acresce que os dados recentes indicam que os idosos tratados com atorvastatina podem participar em várias atividades físicas, até mesmo de elevada intensidade e prejudiciais para o músculo, sem impacto negativo na função e adaptação muscular¹⁵⁴. Com base na evidência derivada deste estudo e de outros estudos¹⁶⁶, parece que o treino vigoroso pode induzir efeitos de promoção da saúde que podem melhorar a qualidade de vida nos indivíduos mais idosos.

Nesse âmbito, podemos concluir que os dados relativos à exacerbação da miopatia associada à toma de estatinas pelo exercício físico são ainda incertos e inconclusivos. É importante destacar que os indivíduos fisicamente ativos podem ter melhor perfil de risco cardiovascular, no entanto, eles são mais vulneráveis aos efeitos adversos ao nível do músculo esquelético provocados pela toma de estatinas. Conseqüentemente, os médicos devem pesar os benefícios relativos da atividade física e das estatinas nos indivíduos ativos. A atividade física pode provocar maior redução do risco do que as estatinas.

De forma a desvendar este enigma, são necessários mais ensaios controlados e randomizados, em grande escala, com placebo, que comparem os efeitos cardioprotectores apenas do exercício a longo prazo *versus* estatina mais exercício.

B. Investigação Empírica

Objetivos

O **objetivo geral** desta investigação consiste em averiguar se a miopatia associada à toma de estatinas é agravada pelo exercício físico.

Assumem-se como **objetivos específicos**:

- Verificar se o sexo e a idade dos indivíduos condicionam a escolha da estatina;
- Objetivar se os indivíduos que tomam estatinas têm um padrão alimentar diferente;
- Determinar se a escolha da estatina limita o exercício físico aeróbio regular e se este aumenta os níveis da CPK nos pacientes que tomam estatinas;
- Verificar se a miopatia é um efeito adverso frequente das estatinas na região Centro de Portugal;
- Objetivar a influência do exercício físico, moderado e intenso, com e sem Atorvastatina 80mg, nos níveis sanguíneos da CPK.

Material e Métodos

Numa investigação descritivo-correlacional, realizaram-se três estudos autónomos que, no entanto, se relacionam e convergem. Foram executados dois estudos observacionais: um que consistiu na aplicação de um inquérito na Unidade de Saúde Familiar Topázio, Centro de Saúde de Eiras, Coimbra (anexo a) e outro que foi baseado numa investigação de base de dados na Unidade de Farmacovigilância do Centro. Para além destes estudos foi realizada uma investigação com medicamento: experiência prática que decorreu no ginásio Fisicamente, em São Martinho do Bispo, Coimbra.

Através da aplicação do inquérito pretendia-se averiguar: se o sexo e a idade dos indivíduos condicionam a escolha da estatina; se os indivíduos que tomam estatinas têm um padrão alimentar diferente; se a escolha da estatina limita o exercício físico aeróbio regular e se este aumenta os níveis da CPK nos pacientes medicados com estatinas.

A população desta investigação foi constituída pelos utentes medicados com estatinas do Centro de Saúde de Eiras, Coimbra.

A amostra foi selecionada utilizando o processo de amostragem por conveniência, ou seja, uma amostragem não probabilística constituída pelos indivíduos que tomavam estatinas e que se apresentaram nas consultas médicas no Centro de Saúde de Eiras entre o dia 20 de Outubro e 20 de Novembro de 2013.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão na amostra:

- Uteses medicados com estatinas e com idade > 50 anos;
- Uteses que compreendem a língua portuguesa;
- Uteses que conseguem expressar-se verbalmente;
- Uteses que aceitam participar no estudo em causa, assinando a declaração de consentimento informado.

No que diz respeito aos instrumentos de colheita de dados, por ser uma técnica acessível e que garante o sigilo e o anonimato, o instrumento elegido, consistiu na aplicação de um inquérito por questionário.

O inquérito é constituído na sua totalidade por perguntas de resposta fechada, isentas de ambiguidades interpretativas, com o intuito de se obter informações factuais. Para além disso, este tipo de questões são as que se prestam melhor à análise estatística.

É importante referir que, ao longo da sua elaboração, o questionário sofreu diversas reformulações com o objetivo de se tornar mais sucinto, abordando apenas o essencial e de fácil compreensão tanto para utentes como para profissionais de saúde. O mesmo é constituído por duas partes, cada uma delas identificadas pelo mesmo código, de modo a salvaguardar-se o anonimato do utente. A primeira parte é formada pelos grupos I- Caracterização do utente; II- Padrão alimentar e III- Exercício físico praticado, que foi preenchida pelos utentes. A 2ª parte é constituída pelo grupo IV- Informação médica do utente, cujo preenchimento foi da responsabilidade do médico que efetuou a consulta ao utente.

Passo, então, a apresentar o inquérito:

- o grupo I inclui questões relativas ao perfil sociográfico do utente (idade, género, nível de escolaridade e atividade profissional);

- o grupo II inclui perguntas acerca do padrão alimentar do utente, tendo como objetivo averiguar o número de refeições diárias bem como se a dieta é equilibrada ou não, utilizando a pirâmide dos alimentos;

- o grupo III é formado por questões direcionadas para apurar a prática de exercício físico regular pelo utente e, em caso afirmativo, averiguar o seu tipo, frequência e intensidade, sendo utilizada a Escala subjetiva de Esforço de Borg.

- o grupo IV foi preenchido pelo médico, que identificou o utente na consulta e tem como objetivo recolher informação acerca do estado clínico do mesmo, relativamente ao tipo de estatina e dosagem, à presença de co-morbilidades e à existência de outra medicação para além das estatinas. A principal questão deste grupo é a 6, que pretende averiguar se houve ou não aumento da CPK (o marcador mais utilizado para a miopatia), após o início da medicação com estatinas.

No contato com os médicos do Centro de Saúde, após uma explicação detalhada do âmbito e objetivos do estudo, foi-lhes solicitada a colaboração voluntária de modo a que, nas suas consultas, seriassem os utentes medicados com estatinas, com idade superior a 50 anos e que satisfazem os critérios de inclusão na amostra anteriormente especificados.

Deste modo, após a consulta, os utentes seriados foram encaminhados para um gabinete médico do Centro de Saúde, onde eu me encontrava, e procediam ao preenchimento da 1ª parte do inquérito. De seguida, o utente dirigia-se de novo ao respetivo médico com a 2ª parte do inquérito, sendo esta preenchida pelo profissional de saúde com base no historial do utente que se encontrava gravado no sistema informático, no que diz respeito: ao tipo de estatina administrada, respetiva dose, clarificação quanto ao aumento ou não da CPK após o início do tratamento bem como a presença de outras doenças e/ou outra medicação para além das estatinas.

É importante referir que, para salvaguardar os princípios éticos da investigação, foi requerida a autorização dos utentes para a aplicação do inquérito, através da assinatura do Consentimento Informado (anexo b). Para além disso, tendo em consideração a natureza dos dados necessários a este estudo, foi solicitada e adquirida a autorização por parte da Comissão de Ética para a Saúde (CES).

Na segunda parte da investigação, foi realizada uma pesquisa na Unidade de Farmacovigilância do Centro, no mês de Maio de 2014, com o auxílio dos profissionais de saúde da área, para verificar se a miopatia é um efeito adverso frequente das estatinas, na região Centro de Portugal.

De realçar que foi analisada toda a base de dados da UFC até a data da pesquisa.

Inicialmente, foram identificadas todas as notificações das reações adversas referentes às estatinas. Destas, foram, posteriormente, selecionados os casos alusivos às manifestações músculo-esqueléticas, as quais, foram agrupadas em miopatia, mialgia, miosite e rabdomiólise, de acordo com a definição utilizada pelo *American College of Cardiology, American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute* (ACC/AHA/NHLBI).

É importante salientar a necessidade da confidencialidade da informação da base de dados.

Uma vez que atualmente é identificado o exercício físico moderado a vigoroso como o principal fator de risco para a miopatia associada à toma de estatinas, é de todo interesse realizar uma pesquisa nesta área.

Com esse intuito, para averiguar a influência do exercício físico, na presença ou ausência da Atorvastatina 80mg, nos níveis sanguíneos da creatina fosfocinase (CPK), foi realizada uma experiência no Ginásio Fisicamente, em São Martinho do Bispo, Coimbra, que constitui a terceira parte da presente investigação.

Relativamente à população da presente investigação, em prol do rigor científico, optou-se por se excluir a população idosa, uma vez que existem diversos fatores de risco para a miopatia associada à toma de estatinas, para além do exercício físico.

A seleção da amostra foi efetivada utilizando o processo de amostragem por conveniência, ou seja, como anteriormente foi explicado, uma amostragem não probabilística.

Os critérios de inclusão na amostra foram os seguintes:

- ✓ Indivíduos sem co-morbilidades e co-medicação e na faixa etária dos 20 anos;
- ✓ Indivíduos que não pratiquem exercício físico durante o período da investigação;
- ✓ Indivíduos que compreendam a língua portuguesa;
- ✓ Indivíduos que consigam expressar-se verbalmente;
- ✓ Indivíduos que aceitem participar no estudo em causa, assinando a declaração de

consentimento informado.

Obteve-se uma amostra com 6 indivíduos de idades compreendidas entre os 20 e os 23 anos, 3 do sexo feminino e 3 do sexo masculino. Por limitações financeiras, o tamanho da amostra foi bastante reduzido.

Para salvaguarda dos princípios éticos, foi requerida a autorização dos utentes, através da assinatura do Consentimento Informado (anexo c).

Note-se que, para além da participação dos indivíduos, foi necessária a colaboração da enfermeira Sandra Pereira dos Hospitais da Universidade de Coimbra, que procedeu à recolha sanguínea para posterior doseamento da CPK. Para além disso, para a concretização da investigação, foram necessários 192 comprimidos de Atorvastatina

(Zarator® 40mg) e 3 tapetes rolantes no Ginásio Fisicamente, em São Martinho do Bispo, Coimbra.

A investigação foi dividida em duas partes, sendo a primeira parte composta por duas sessões. A primeira parte da investigação englobou os dias 28/04/2014 e 5/05/2014 e a segunda parte restringiu-se ao dia 20/05/2014.

Na primeira sessão, no dia 28/04/2014, 3 dos 6 indivíduos tomaram 2 comprimidos de Zarator® 40mg (2 horas antes da realização do exercício), não o tomando outros 3 indivíduos, e, no dia 5/05/2014, o processo foi inverso, ou seja, apenas foi administrada a estatina aos indivíduos que não a haviam tomado na semana anterior, excluindo deste modo qualquer tipo de enviesamento.

A investigação foi iniciada com uma colheita sanguínea, tanto aos indivíduos que tomaram atorvastatina como aos que não tomaram, com o intuito de posteriormente se dosear a CPK.

De seguida, os 6 indivíduos realizaram exercício físico moderado, que consistiu numa corrida em tapete rolante. O procedimento foi iniciado com 5 minutos de aquecimento a uma velocidade de 5km/h e terminado com 2 minutos de arrefecimento a uma velocidade de 2km/h. Entre estes dois períodos, realizou-se uma corrida de cerca de 15 minutos (5 minutos a uma velocidade de 10km/h; 5 minutos a uma velocidade de 5km/h e os últimos 5 minutos a uma velocidade de 10km/h) com uma inclinação de 5°.

30 minutos após a realização da atividade física, procedeu-se a uma nova colheita sanguínea para doseamento da CPK.

Na segunda parte da investigação, os 6 indivíduos iniciaram no dia 6/05/2014 a toma diária de 2 comprimidos de Zarator®40mg, durante 15 dias, para que as concentrações de patamar fossem atingidas.

Findo esse período, realizaram exercício físico intenso, que consistiu também numa corrida em tapete rolante, no entanto, com características diferentes, permitindo deste modo um maior gasto calórico. O procedimento foi iniciado com 5 minutos de aquecimento a uma velocidade de 5km/h e terminado com 2 minutos de arrefecimento a uma velocidade de 2km/h. Entre estes dois períodos, foi realizada uma corrida de cerca

de 30 minutos (10 minutos a uma velocidade de 10km/h, 10 minutos a uma velocidade de 5km/h e os últimos 10 minutos a uma velocidade de 10km/h) com uma inclinação de 5°.

À semelhança da primeira parte da investigação, procedeu-se a uma colheita sanguínea antes e 30 minutos após a corrida para posteriormente se dosear a CPK.

Nesse âmbito, é fundamental frisar que nesta investigação recorreu-se à prática de exercício físico moderado e intenso e à administração de Atorvastatina 80mg isoladamente (1 toma 2 horas antes do exercício) e repetidamente (durante 15 dias).

É importante referir que o exercício aeróbio foi seguido segundo um protocolo previamente estabelecido (anexo d).

A CPK foi doseada no Coimbralab @, laboratório com dupla certificação (APCER): Norma NP EN ISSO 9001 (2002/CEP.1808) e Normas para Laboratório Clínico (2002/NCL.1808).

Para a obtenção dos resultados que se seguem, os dados aferidos em cada uma das investigações foram tratados utilizando técnicas de estatística descritiva e de estatística inferencial. Quanto à estatística descritiva, utilizaram-se, nas variáveis contínuas, medidas de tendência central, como a média, a mediana e a moda, e medidas de dispersão, como o desvio padrão, e nas variáveis nominais as frequências relativas (percentagens). Os dados foram sujeitos a uma análise estatística no programa informático *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, na versão 19.0, tendo-se estabelecido o nível de significância de 95% ($\alpha=0.05$), e no programa *Excel 2007*.

Resultados

Nesta secção encontram-se discriminados todos os resultados obtidos aquando da realização das três partes que constituem a investigação principal.

Através da aplicação do inquérito por questionário à amostra com 62 indivíduos, frequentadores do Centro de Saúde de Eiras, entre o dia 20 de Outubro de 2013 e 20 de Novembro do mesmo ano, medicados com estatinas e com idade > 50 anos, foram obtidos os seguintes resultados:

No que diz respeito ao perfil sociográfico (sexo, idade, nível de escolaridade e atividade profissional) dos inquiridos, observa-se que:

- 53,2% dos utentes pertenciam ao sexo feminino, enquanto 46,8% ao sexo masculino, como pode ser constatado na tabela 8.

Sexo	Frequência	Percentagem
Masculino	29	46,8
Feminino	33	53,2
Total	62	100,0

Tabela 8 - Sexo dos inquiridos

- A idade dos mesmos, recorrendo à tabela 9, estava compreendida entre os 50 e os 83, sendo a média de anos 65,63 ($\pm 8,70$). A moda foi 65 anos ($n=4$).

Idade (anos)	
N	62
Média	65,63
Mediana	65,50
Moda	65,00
Mínimo	50,00
Máximo	83,00
Desvio padrão	8,70

Tabela 9 - Idade dos inquiridos

- Quanto ao nível de escolaridade dos inquiridos, pode observar-se que 62,9% dos mesmos possuíam o 9º ano ou a antiga 4ª classe, ou seja, o ensino obrigatório. É de destacar a percentagem dos que tinham o 12º ano ou o antigo 7º ano e até o nível

superior, nesta faixa etária, correspondendo aos 17,7% e 11,3%, respetivamente (gráfico 3).

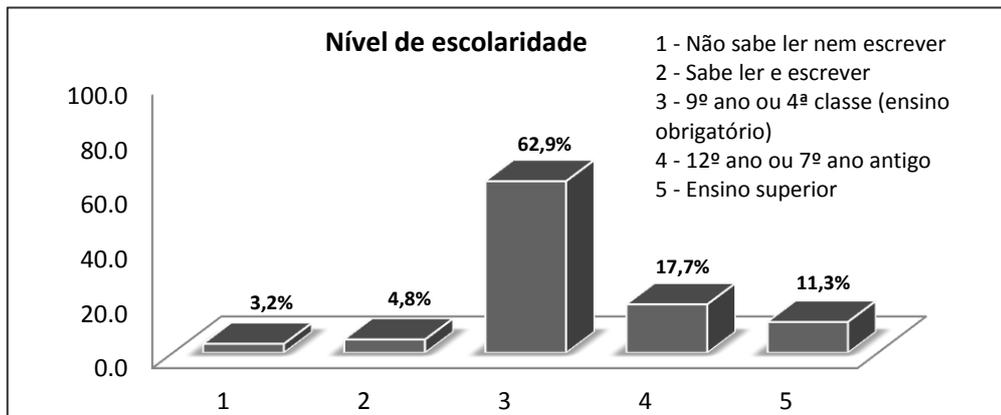


Gráfico 3 - Nível de escolaridade dos inquiridos

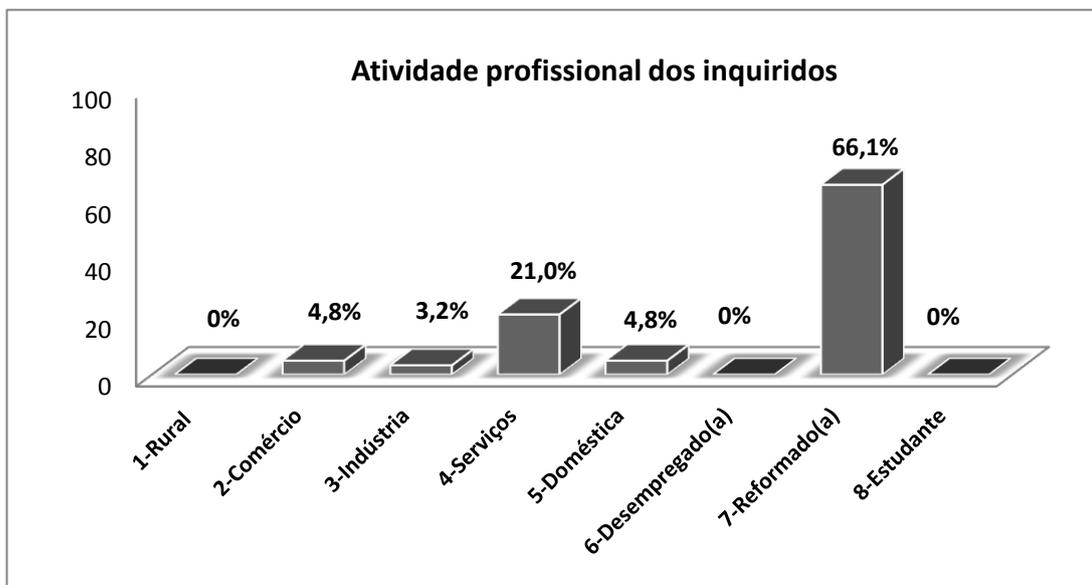


Gráfico 4 - Atividade profissional dos inquiridos

- Relativamente à atividade profissional dos inquiridos, através do gráfico 4 pode observar-se que 66,1% dos mesmos eram reformados.

-

- No que diz respeito à caracterização médica dos inquiridos, destaque-se que apenas 12,9% não tinha outra doença e/ou outra medicação para além da hipercolesterolemia, enquanto 87,1% possuíam co-morbilidades e/ou co-medicação.

- Através da tabela 10, pode observar-se que a hipertensão e a diabetes *mellitus* se destacaram em termos de co-morbilidades, para além da hipercolesterolemia, ocorrendo em 83,3% e 42,6% dos casos, respetivamente.

Outra(s) doença(s) para além da hipercolesterolemia	Percentagem
Hipertensão arterial	83,3%
Diabetes mellitus	42,6%
Osteoporose	11,1%
Depressão	5,6%
Hipertrofia benigna da próstata	3,7%
Asma	3,7%
Doença diverticular do cólon	3,7%
Osteoartrose	1,9%
Ansiedade	1,9%
Glaucoma	1,9%
Doença vascular periférica	1,9%
Erisipelas	1,9%
Enfarte agudo do miocárdio	1,9%
Fibrilhação auricular	1,9%
Gastrie	1,9%
Gota	1,9%
Hemorróidas	1,9%

Tabela 10 - Co-morbilidade(s) dos inquiridos, para além da hipercolesterolemia

Como pode ser observado, para além destas co-morbilidades, estavam presentes, todavia com menos frequência, outras patologias, como é o caso da osteoporose, da depressão, da hipertrofia benigna da próstata, da asma, da doença diverticular do cólon, etc.

No que diz respeito à co-medicação, para além da estatina, os anti-hipertensores e a insulina, os antidiabéticos orais e o glucagom estão em destaque, sendo tomados por

83,3% e 42,6% dos inquiridos, respetivamente. Como é notório através da consulta da tabela 11, seguiram-se em termos de importância os psicofármacos e os anti-coagulantes e os anti-trombóticos.

Outra medicação para além das estatinas	Percentagem
Anti-hipertensores	83,3%
Insulina, antidiabéticos orais e glucagom	42,6%
Psicofármacos	14,8%
Anti-coagulantes e anti-trombóticos	14,8%
AINEs	7,4%
Anti-ácidos e anti-ulcerosos	7,4%
Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio	5,6%
Venotrópicos	5,6%
Analgésicos e antipiréticos	5,6%
Inibidores enzimáticos	3,7%
Asmáticos e broncodilatadores	3,7%
Vasodilatadores	1,9%
Medicamentos usados em disfunção genitourinária	1,9%
Medicamentos usados no tratamento do glaucoma	1,9%
Antieméticos e anti-vertiginosos	1,9%
Antitrombóticos e anti-ulcerosos	1,9%
Medicamentos para o tratamento da artrose	1,9%

Tabela 11 - Co-medicação dos inquiridos, para além da estatina

Com base na informação médica acerca das estatinas utilizadas pelos inquiridos (tabela 12) e respetiva dose (gráfico 5) os resultados obtidos foram os seguintes:

Estatina (DCI)	Frequência	Porcentagem
Sinvastatina	32	51,6%
Atorvastatina	14	22,6%
Pravastatina	9	14,5%
Pitavastatina	5	8,1%
Rosuvastatina	2	3,2%
Fluvastatina	0	0%
Lovastatina	0	0%
Total	62	100,0

Tabela 12 - Estatinas (por DCI) utilizadas pelos inquiridos

A estatina mais utilizada foi a sinvastatina, em 51,6% dos casos, seguindo-se a atorvastatina, em 14% dos casos. É de notar que nenhum indivíduo foi medicado nem com a fluvastatina nem com a lovastatina, as estatinas da 1ª geração. Para além disso, é de destacar que a prescrição da rosuvastatina, apesar da sua elevada potência e baixo potencial de interação medicamentosa, devido à sua natureza hidrofílica, foi bastante diminuta.

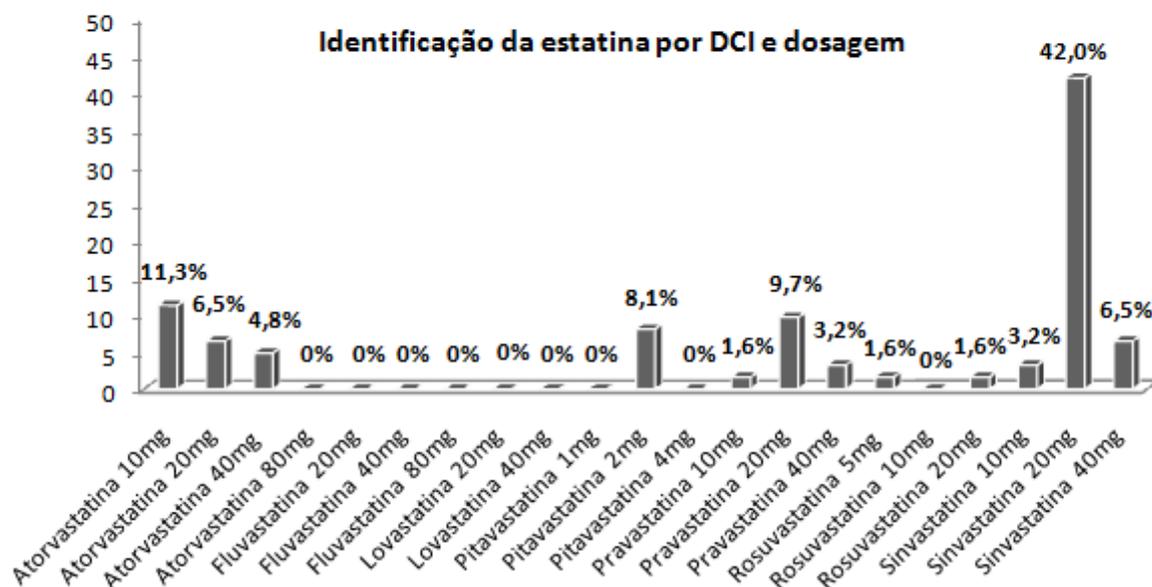


Gráfico 5 - Estatinas (por DCI) e respetiva dosagem, utilizadas pelos inquiridos

Conforme se evidencia no gráfico 5, a sinvastatina 20mg e a atorvastatina 10mg foram as estatinas mais prescritas. A sinvastatina 20mg foi utilizada por 42% dos inquiridos, enquanto a Atorvastatina 10mg por 11,3%.

No que diz respeito à influência do sexo dos indivíduos na escolha das estatinas acima discriminadas, obtiveram-se os seguintes resultados:

Tipo de estatina	SEXO		
	M	F	Total
Potente	11 37,9%	10 30,3%	21 33,9%
Menos potente	18 62,1%	23 69,7%	41 66,1%
Total	29 100,0%	33 100,0%	62 100,0%

Tabela 13 - Correlação entre o tipo de estatina utilizado e o sexo dos inquiridos

É de notar que as estatinas classificadas como “Potentes” foram a rosuvastatina, a atorvastatina e a pitavastatina, enquanto o termo de “Menos potentes” foi associado à sinvastatina e à pravastatina. Destaca-se ainda que o p-valor, obtido através do teste Qui-Quadrado, foi 0,527.

Relativamente à questão da idade dos indivíduos condicionar a escolha da estatina, o resultado obtido, aquando da realização do teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov, foi um p-valor de 0,363, ou seja, a aceitação da hipótese nula.

No que diz respeito ao padrão alimentar dos inquiridos, 92,5% dos mesmos apresentaram uma dieta desequilibrada. Relativamente ao número de refeições ao dia, através da tabela 14, pode ser observado que a maior parte dos utentes (58,1%) faziam apenas 3 refeições diariamente e somente 6,5% faziam 5 ou mais refeições.

Número de refeições ao dia	Frequência	Percentagem
2	6	9,7
3	36	58,1
4	16	25,8
5 ou mais	4	6,5
Total	62	100

Tabela 14 - Número de refeições ao dia realizadas pelos inquiridos

No que diz respeito à prática de exercício físico regular, 21 utentes, ou seja, apenas 34%, tinham essa prática. O tipo de exercício mais praticado foi a caminhada (23%), seguindo-se o andar de bicicleta (9,6%) e a dança (1,6%).

Dos 34% de indivíduos que praticavam atividade física regular, 13% realizavam durante os 7 dias da semana, em sessões de 60 ou mais minutos.

Relativamente à intensidade do exercício físico, os resultados obtidos e evidenciados na tabela 15, indicam que a maior parte dos inquiridos o realizavam de forma ligeiramente cansativa.

Intensidade da atividade física	Percentagem de inquiridos
Muito fácil	2%
Fácil	6%
Relativamente fácil	5%
Ligeiramente cansativo	13%
Cansativo	6%
Muito cansativo	2%
Exaustivo	0%

Tabela 15 - Intensidade do exercício físico regular praticado pelos inquiridos

Através da tabela 16, pode ser observado que, quanto às estatinas mais utilizadas (sinvastatina e atorvastatina), dos 21 indivíduos que praticavam exercício físico aeróbio regular, 61,9% tomavam sinvastatina e 19,0% tomavam atorvastatina.

Estatina	Exercício físico		Total
	Sim	Não	
Sinvastatina	13 61,9%	19 46,3%	32 51,6%
Atorvastatina	4 19,0%	10 24,4%	14 22,6%
Pravastatina	2 9,5%	7 17,1%	9 14,5%
Pitavastatina	1 4,8%	4 9,8%	5 8,1%
Rosuvastatina	1 4,8%	1 2,4%	2 3,2%
Fluvastatina	0 0%	0 0%	0 0%
Lovastatina	0 0%	0 0%	0 0%
Total	21 100,0%	41 100,0%	62 100,0%

Tabela 16 - Relação entre as estatinas (por DCI) utilizadas pelos inquiridos e a prática de exercício físico regular

Ao relacionar-se a toma das doses mais elevadas, das estatinas mais utilizadas, com a prática de exercício físico aeróbio regular é de destacar que:

- Dois dos inquiridos que tomavam sinvastatina 40mg praticavam exercício físico aeróbio e regular e outros dois não tinham essa prática. Dos que praticavam, um executava caminhadas 6 dias por semana com 60 minutos ou mais por sessão, classificando este tipo de exercício físico, em termos de intensidade, como relativamente fácil. O outro, realizava dança, todos os dias da semana, durante 60 minutos ou mais com uma intensidade qualificada de ligeiramente cansativa.
- Os dois indivíduos que tomavam atorvastatina 40mg tinham prática regular de exercício físico. Um dos inquiridos praticava caminhada nos 7 dias da semana, durante 30 minutos por dia, e classificou o exercício físico como ligeiramente cansativo. O outro andava de bicicleta 5 dias por semana, entre 30-60 minutos por dia, considerando o exercício físico como muito cansativo.

Com o intuito de averiguar uma possível relação entre o tipo de estatina utilizada e a prática de exercício físico aeróbio regular, foram obtidos os seguintes resultados:

		Tipo de estatina	
		Potente	Menos potente
Exercício Físico regular	Sim	6 28,6%	15 36,6%
	Não	15 71,4%	26 63,4%
Total		21 100%	41 100%

Tabela 17 - Relação entre o tipo de estatina utilizado pelos inquiridos e a prática de exercício físico regular

Para comprovar uma possível associação entre as variáveis, foi realizado o teste do Qui-Quadrado, obtendo-se um p-valor de 0,528, ou seja, a aceitação da hipótese nula.

Aumento da CK após início da estatina	Frequência	Percentagem
Sim	1	1,6
Não	61	98,4
Total	62	100,0

Tabela 18 - Aumento da CK dos inquiridos após início da terapêutica com estatinas

Recorrendo à tabela 18, é de destacar que, dos 62 dos inquiridos medicados com estatinas, apenas um evidenciou aumento da CK após o início da medicação. Esse aumento ocorreu num indivíduo do sexo masculino com 50 anos de idade que não praticava exercício físico regular nem possuía um padrão alimentar saudável. O inquirido tomava pravastatina 40 mg bem como a medição necessária para as co-morbilidade que possuía, hipertensão e diabetes.

Na segunda parte da presente investigação, da pesquisa realizada na UFC, com o intuito de investigar se a miopatia é um efeito adverso frequente das estatinas na região Centro de Portugal, resultou uma base de dados com 2453 notificações registadas entre o período de Janeiro de 2001 e Março de 2014.

Número de notificações recebidas	Ano
2	2001
6	2002
1	2003
3	2004
0	2005
3	2006
0	2007
2	2008
1	2009
0	2010
0	2011
2	2012
0	2013
1	2014 (até Março)

Tabela 19 - Número de notificações de miopatia relacionadas com a toma de estatinas recebidas pela UFC entre Janeiro de 2001 e Março de 2014 (Fonte: base de dados da UFC)

Dos 2453 casos de RAM, 64, ou seja, 2,6% diziam respeito às estatinas. Dessas 64 notificações, 21 descreviam diversas formas de miotoxicidade associadas à toma desses hipolipemiantes, o que equivale a 32,8% das notificações.

Na tabela 19, encontra-se especificado o número de notificações de miopatia relacionadas com a toma de estatinas, bem como o respetivo ano.

Como pode ser observado, o ano de 2002 foi aquele em que se registou o maior número de notificações, verificando-se nos anos seguintes uma diminuição bastante acentuada.

Ao proceder à caracterização das diversas manifestações de miopatia associadas a toma de estatinas, de acordo com a definição do *American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, lung and Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI)*, foram obtidos os seguintes resultados:

Reação Adversa Meddra	Número de casos registados
Miopatia (dor muscular, fraqueza muscular, fadiga muscular, rigidez muscular, câibras, dor no tendão)	6 casos – 28,6%
Mialgia (dor ou fraqueza muscular sem elevação da CK)	11 casos – 52,4%
Miosite (sintomas musculares com aumento da CK)	2 casos – 9,5%
Rabdomiólise (sintomas musculares associados a aumentos acentuados da CK, normalmente acima de 10 x ULN)	2 casos – 9,5%

Tabela 20 - Manifestações de miopatia associadas a toma de estatinas, de acordo com ACC/AHA/NHLBI, registadas na UFC entre Janeiro de 2001 e Março de 2014 (Fonte: Base de dados da UFC)

Através da análise da tabela 20, pode ser constatado que a manifestação de miopatia mais frequentemente notificada foi a mialgia (dor ou fraqueza muscular sem elevação da CK), ocorrendo em 52,4% dos indivíduos. De seguida, em termos de destaque quanto ao número de casos notificados, encontra-se a miopatia, descrita através de dor muscular, fraqueza muscular, fadiga muscular, rigidez muscular, câibras e dor no tendão, verificando-se em 28,6% dos casos.

É de destacar a elevada incidência da rabdomiólise, o caso mais grave de miopatia associado à toma de estatinas, ocorrendo em 2 casos, numa amostra de 21 indivíduos. Os

2 casos foram associados à sinvastatina, no entanto, sem informação relativamente à dose utilizada.

O primeiro caso foi relacionado com Sinvastatina Basi® e ocorreu num indivíduo do sexo masculino com 67 anos que necessitou de hospitalização. A RAM foi considerada definitiva, no que diz respeito ao conhecimento prévio, foi descrita e, quanto à gravidade, foi considerada grave.

O segundo caso foi associado ao Zocor® e foi identificado numa senhora com 90 anos de idade que necessitou de hospitalização. É de notar que a RAM conduziu a morte. Não existiu informação quanto ao seu conhecimento prévio nem quanto à causalidade. No que diz respeito à gravidade, ela foi considerada grave.

Analisando a mesma tabela, também pode ser notado que a miotoxicidade pelas estatinas é mais frequentemente relacionada aos efeitos musculares mais ligeiros e sem aumento da CK.

No que respeito às estatinas mais associadas aos efeitos miotóxicos acima referidos, obtiveram-se os seguintes resultados:

Estatina (DCI)	Número de casos notificados
Sinvastatina	7 casos (33,3%)
Atorvastatina	4 casos (19,0%)
Lovastatina	3 casos (14,3%)
Fluvastatina	2 casos (9,5%)
Pravastatina	2 casos (9,5%)
Rosuvastatina	2 casos (9,5%)
Cerivastatina	1 caso (4,8%)
Pravastatina	0 casos (0%)

Tabela 21 - Identificação da estatina por DCI e respetivos casos de miopatia notificados (Fonte: Base de dados da UFC)

Um aspeto a destacar é o facto de a sinvastatina ter sido a estatina mais associada às manifestações de miopatia (33% dos casos), seguindo-se da atorvastatina (19,0%) e da lovastatina (14,3%). No caso particular da pravastatina, não foi registada nenhuma notificação.

No que diz respeito ao nome comercial das estatinas com maior incidência de miopatia, não existe uma associação direta entre um determinado nome e um aumento no número de casos registados, como pode ser observado na tabela 22.

Estatina por DCI e nome comercial	Número de casos de miopatia
Sinvastatina (Zocor[®])	2 casos
Sinvastatina (Jabastatina[®])	2 casos
Sinvastatina (Sinvastatina Medineo [®])	1 caso
Sinvastatina (Inegy [®])	1 caso
Sinvastatina (Sinvastatina Basi [®])	1 caso
Atorvastatina (Zarator[®])	3 casos
Atorvastatina (Farmoz [®])	1 caso
Lovastatina (Mevlor[®])	2 casos
Lovastatina (Lovastatina Mepha [®])	1 caso

Tabela 22 - Associação entre as estatinas (DCI e nome comercial) e o número de casos de miopatia notificados na UFC (Fonte: Base de dados da UFC)

No caso da sinvastatina, destacou-se o Zocor[®] (2 casos registados) e a Jabastatina[®] (2 casos registados), no entanto, existem outros medicamentos suspeitos (Sinvastatina Medineo[®], Inegy[®] e Sinvastatina Basi[®]). Relativamente à atorvastatina, o caso foi semelhante, todavia, aqui pode ser destacada uma marca (Zarator[®]), à qual foram associados 3 casos, no entanto, também se verificou um caso com a Atorvastatina Farmoz[®]. No que concerne à lovastatina, foram reportados 2 casos ao Mevlor[®] e 1 caso à Lovastatina Mepha[®].

Quanto ao conhecimento prévio, à gravidade e à causalidade da RAM, obtiveram-se os seguintes resultados:

Estatina (DCI)	Medicamento suspeito	Conhecimento prévio	Gravidade	Causalidade
Sinvastatina	Zocor [®]	Descrito	Grave	Provável
Sinvastatina	Jabastatina [®]	Não descrito	Não grave	Provável
Sinvastatina	Jabastatina [®]	Sem informação	Não grave	Sem informação
Sinvastatina	Zocor [®]	Sem informação	Grave	Sem informação
Sinvastatina	Sinvastatina Medineo [®]	Sem informação	Não grave	Sem informação
Sinvastatina	Inegy [®]	Descrito	Grave	Provável
Sinvastatina	Sinvastatina Basi [®]	Descrito	Grave	Definitiva
Atorvastatina	Zarator [®]	Descrito	Não grave	Definitiva
Atorvastatina	Zarator [®]	Sem informação	Não grave	Sem informação
Atorvastatina	Faumoz [®]	Não descrito	Não grave	Possível
Atorvastatina	Zarator [®]	Descrito	Grave	Definitiva
Rosuvastatina	Visacor [®]	Sem informação	Não grave	Sem informação
Rosuvastatina	Crestor [®]	Sem informação	Não grave	Sem informação
Lovastatina	Mevlor [®]	Descrito	Não grave	Provável
Lovastatina	Mevlor [®]	Descrito	Não grave	Definitiva
Lovastatina	Lovastatina Mepha [®]	Sem informação	Grave	Sem informação
Pravastatina	Pravacol [®]	Descrito	Grave	Provável
Pravastatina	Pravacol [®]	Sem informação	Não grave	Sem informação
Fluvastatina	Lescol XL [®]	Sem informação	Grave	Sem informação
Fluvastatina	Cardiol XL [®]	Sem informação	Grave	Sem informação
Cerivastatina	Lipobay [®]	Descrito	Não grave	Provável

Tabela 23 - Associação entre as estatinas (DCI e nome comercial) e caracterização da RAM desencadeada quanto ao conhecimento prévio, a gravidade e a causalidade (Fonte: Base de dados UFC)

Conhecimento prévio da RAM	Classificação	Número de casos
	Descrito	8 casos
Não descrito	2 casos	
Sem informação	11 casos	
Gravidade da RAM	Grave	9 casos
	Não grave	12 casos
Causalidade da RAM	Provável	6 casos
	Definitiva	4 casos
	Possível	1 caso
	Sem informação	10 casos

Tabela 24 - Caracterização dos casos de miopatia pelas estatinas quanto ao conhecimento prévio, gravidade e causalidade (Fonte: Base de dados UFC)

É de destacar o facto de em 21 casos de RAM notificados, 9 terem sido considerados graves e, quanto ao conhecimento prévio da RAM e sua causalidade, em 11 casos e em 10 casos, respetivamente, não existia informação.

Relativamente ao critério de gravidade e evolução da RAM, os resultados obtidos foram estes:

Estatina (DCI)	Medicamento suspeito	Critério de gravidade	Evolução da RAM
Sinvastatina	Zocor [®]	Hospitalização	Em recuperação
Sinvastatina	Jabastatina [®]	Sem informação	Cura
Sinvastatina	Jabastatina [®]	Sem informação	Cura
Sinvastatina	Zocor [®]	Hospitalização	Morte
Sinvastatina	Sinvastatina Medineo [®]	Sem informação	Cura
Sinvastatina	Inegy [®]	Outra	Cura
Sinvastatina	Sinvastatina Basi [®]	Hospitalização	Em recuperação
Atorvastatina	Zarator [®]	Sem informação	Cura
Atorvastatina	Zarator [®]	Sem informação	Desconhecido
Atorvastatina	Faumoz [®]	Sem informação	Cura
Atorvastatina	Zarator [®]	Incapacidade	Cura
Rosuvastatina	Visacor [®]	Sem informação	Cura
Rosuvastatina	Crestor [®]	Sem informação	Em recuperação
Lovastatina	Mevlor [®]	Sem informação	Cura
Lovastatina	Mevlor [®]	Sem informação	Cura
Lovastatina	Lovastatina Mepha [®]	Outra	Desconhecido
Pravastatina	Pravacol [®]	Outra	Cura
Pravastatina	Pravacol [®]	Sem informação	Cura
Fluvastatina	Lescol XL [®]	Outra	Cura
Fluvastatina	Cardiol XL [®]	Outra	Cura
Cerivastatina	Lipobay [®]	Sem informação	Cura

Tabela 25 - Associação entre as estatinas (DCI e nome comercial) e a caracterização da RAM desencadeada quanto ao critério de gravidade e evolução (Fonte : Base de dados da UFC)

Através da análise da tabela 25, pode ser observado que a informação disponível, no que diz respeito ao critério de gravidade da RAM, foi bastante escassa. É importante destacar os 3 casos em que foi necessária a hospitalização do indivíduo, uma vez que os 3 foram associados a sinvastatina e o caso de incapacidade associado à atorvastatina.

Quanto a evolução da RAM, a informação existente é bastante mais extensa. É de destacar um caso em que houve a morte do indivíduo, o qual foi anteriormente descrito. No que diz respeito aos outros casos, 3 encontravam-se em recuperação e 15, ou seja 71,4%, tiveram cura.

Relativamente ao sexo dos indivíduos referidos nestas notificações, 52,4% foram do sexo masculino, enquanto 47,6% foram do sexo feminino.

Idade (anos)	
N	21
Média	62,48
Mediana	64,00
Moda	67,00
Mínimo	37,00
Máximo	90,00
Desvio padrão	13,25

Tabela 26 - Idade dos indivíduos incluídos nas notificações de miopatia associada à toma de estatinas na UFC (Fonte: Base de dados da UFC)

Quanto à idade dos sujeitos, através da tabela 26, é de notar que esta estava compreendida entre os 39 e os 90 anos, sendo a média de anos 62,48 ($\pm 13,25$). A moda foi 66 anos (2 casos).

Relativamente ao tipo de notificador com o papel mais ativo, das 21 notificações de RAMs relativas aos casos de miotoxicidade associados à toma de estatinas, 57,1% foram realizadas por médicos e 42,9% por farmacêuticos.

No que diz respeito à terceira parte desta investigação, com o intuito de averiguar a influência do exercício físico, moderado e intenso, com e sem Atorvastatina 80mg, nos níveis sanguíneos da CPK, realizou-se a experiência, anteriormente descrita, no ginásio em Coimbra. Após doseamento da enzima e tratamento estatístico dos valores aferidos em UI/L, foram obtidos os seguintes resultados:

CPK (UI/L)	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
CPK (Antes do ex. moderado s/estatina)	6	69,0	275,0	131,167	74,4887
CPK (Antes do ex. moderado c/estatina)	6	68,0	213,0	130,333	61,2035
CPK (Depois do ex. moderado s/estatina)	6	82,0	377,0	212,500	130,4634
CPK (Depois do ex. moderado c/estatina)	6	86,0	215,0	144,500	57,6186
Estatinas 15 dias (CPK antes do ex. intenso)	6	81,0	242,0	161,500	88,1833
Estatina 15 dias (CPK depois do ex. intenso)	6	108,0	295,0	201,500	102,4241

Tabela 27 - Valores de CPK obtidos na experiência realizada no Ginásio Fisicamente

É de notar que, para se estabelecerem relações entre os valores de CPK, foram utilizados os valores médios especificados na tabela 27 e o teste de Wilcoxon (signed rank) para amostras relacionadas.

Nesse âmbito, com o objetivo de se verificar a influência do exercício físico moderado nos níveis de CPK, através do teste acima referido, foi comparado o valor médio de CPK, na ausência de estatina, antes e após o exercício físico moderado, obtendo-se um valor de $p=0,046$, ou seja, foi comprovado que existe diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de CPK antes e após o exercício físico moderado.

Posteriormente, recorrendo ao mesmo teste, comprovou-se que não existe diferença estatisticamente significativa ($p=0,753$) entre o valor de CK antes e após o exercício físico moderado, na presença de uma dose isolada de Atorvastatina 80mg.

Para averiguar a influência do exercício físico intenso aquando da administração repetida de doses elevadas de estatina (Atorvastatina 80mg x 15 dias), através do teste de Wilcoxon foi comparado o valor médio de CPK antes do exercício intenso e aquando da toma de Atorvastatina 80 mg durante 15 dias com o valor médio de CK após a realização do exercício nas mesmas condições de toma do fármaco. Desse modo, foi obtido o p -valor=0,024, ou seja, verificou-se a confirmação da existência de uma diferença estatisticamente significativa entre os valores de CK.

Com o intuito de investigar a influência da administração repetida de doses elevadas de estatinas nos níveis sanguíneos de CK, foram comparados, através do mesmo teste, os valores de CPK antes do exercício com uma toma isolada de Atorvastatina 80mg e com toma durante 15 dias. Foi obtido um p -valor=0,600, ou seja, comprovou-se a não existência de diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de CK.

Por fim, de maneira a apurar se existe diferença estatisticamente significativa entre os valores de CK quando a Atorvastatina 80mg foi tomada isoladamente e foi praticado exercício físico moderado e o CK quando este fármaco foi tomado repetidamente e foi praticado exercício físico intenso, através do teste de Wilcoxon foi obtido um valor de $p=0,116$, ou seja, foi confirmado que não existe diferença estatisticamente significativa.

Os resultados descritos estão especificados de uma forma mais concisa no gráfico.

1.

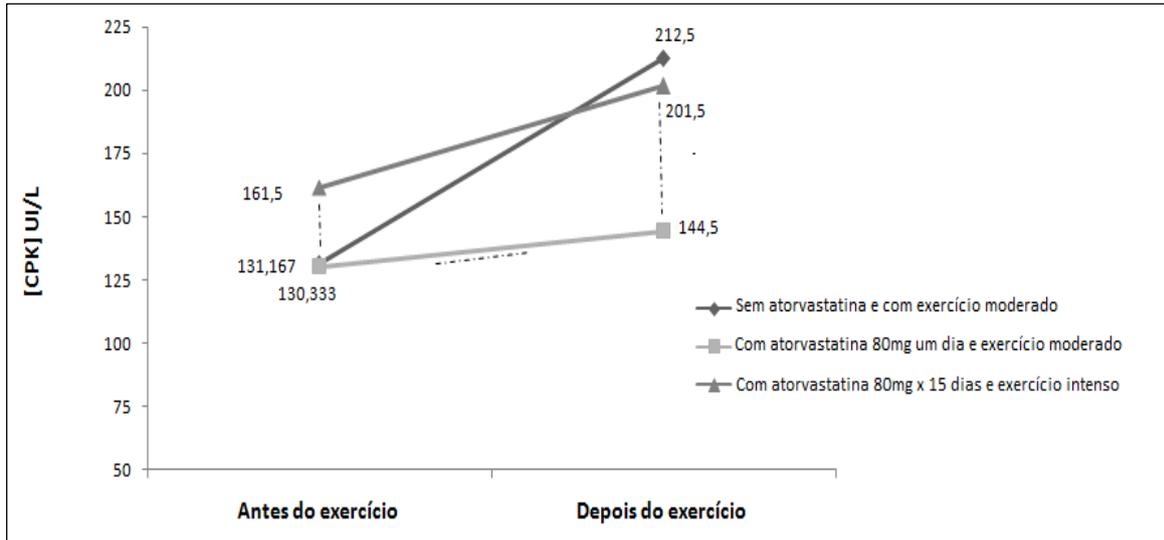


Gráfico 6 - Influência da Atorvastatina 80mg e do exercício físico nos níveis da CK

----- P-valor <0,05 – sem diferença estatisticamente significativa

Discussão

No presente capítulo é apresentada a discussão, que sistematiza e analisa os resultados anteriormente descritos, procurando compreendê-los, sempre que possível, à luz dos conhecimentos teóricos atualmente existentes.

Relativamente **à primeira parte da investigação** é de constatar que :

O perfil dos utilizadores de estatinas abrangeu ambos os sexos sem diferenças notórias, existindo apenas uma pequena prevalência das mulheres (53,2%) em relação aos homens (46,8).

No que diz respeito à idade dos indivíduos medicados com estatinas, foi na idade dos 65 anos que se verificou um maior número de casos, pelo que é de todo o interesse que as ações de sensibilização quanto à aquisição de estilos de vida saudáveis sejam mais direcionadas para essa faixa etária.

Quanto ao nível de escolaridade dos inquiridos, a maior parte deles possuía apenas o ensino obrigatório, o que era de esperar devido à faixa etária dos mesmos. Porém, 11,3% referiu possuir o ensino superior. Este aspeto é bastante comum tendo em conta que o Distrito de Coimbra é reconhecido, já há muitos anos, pelo elevado nível académico da população. Uma vez que a formação académica tem certamente influência aquando da opção por um modo de vida saudável, seria de esperar que este fator contribuísse na aquisição de uma dieta equilibrada e na prática de exercício físico regular por parte dos inquiridos.

No que diz respeito ao perfil médico dos utentes, a maior parte (87,1%) apresentou co-morbilidades. De facto, a co-morbilidade, como anteriormente foi abordado, é, por si, um fator de risco para a miopatia associada à toma de estatinas, uma vez que desempenha um papel significativo na desaceleração do metabolismo e da depuração da estatina. Pelo que, este parâmetro, certamente terá influência nos níveis da CPK. Entre as co-morbilidades relatadas, destacaram-se a hipertensão e a diabetes *mellitus*. Evidências recentes têm sugerido que o uso crónico de estatinas está associado a um aumento do risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus*⁴⁹. No caso destes indivíduos, é fundamental a monitorização contínua dos níveis de glicose durante a

terapêutica com estatinas e o ajuste da dose, de acordo com os resultados biomédicos obtidos, com o intuito de minimizar os riscos.

Como consequência das diversas co-morbilidades, os inquiridos estavam sujeitos à utilização concomitante de diversos fármacos com influência na via metabólica das estatinas. Este aspeto também foi considerado um fator de risco para a miopatia associada à toma de estatinas.

Com o intuito de averiguar se o sexo e a idade dos indivíduos condicionam a escolha da estatina, é fundamental que se proceda, inicialmente, a uma caracterização das estatinas mais utilizadas bem como da respetiva dose.

Neste contexto, é de destacar que a sinvastatina foi a estatina mais utilizada pelos inquiridos, seguindo-se a atorvastatina. Os resultados confirmaram as estatísticas nacionais de venda destes fármacos.

Quanto às estatinas de baixa potência (lovastatina e fluvastatina), estas não foram utilizadas por nenhum inquirido, o que leva a constatar que os níveis de c-LDL dos inquiridos eram superiores à capacidade de redução destas estatinas.

Relativamente à rosuvastatina, apesar das suas vantagens terapêuticas, anteriormente descritas, a sua prescrição foi bastante reduzida devido ao seu elevado custo de venda, uma vez que não existe genérico deste fármaco.

No que diz respeito à utilização das estatinas em termos de dosagem, destacou-se a sinvastatina 20mg e a atorvastatina 10mg com uma capacidade de redução do c -LDL na ordem dos 41% e dos 38%, respetivamente. Estas informações sobre as estatinas mais utilizadas fundamentam o que atualmente é reconhecido, ou seja, que as estatinas de 2ª geração (sinvastatina e atorvastatina) são consideradas as melhores existentes à venda.

Para a realização de uma análise quanto a uma possível relação entre a estatina utilizada e a idade e o sexo dos indivíduos, procedeu-se a uma divisão das estatinas utilizadas pelos inquiridos em dois grupos. O critério de seleção consistiu na potência por mg por mg. Deste modo, a rosuvastatina, a atorvastatina e a pitavastatina foram classificadas de “Potentes”, ao passo que a sinvastatina e a pravastatina foram designadas de “Menos potentes”.

No que diz respeito à influência da variável sexo na escolha das estatinas potentes ou menos potentes, foi realizado um teste não paramétrico, o teste de Qui-quadrado. Este teste, para variáveis nominais, compara as observações reais com as que seriam de esperar se não houvesse diferenças. Através do teste foi obtido um p-valor de 0,527. Uma vez que a significância associada ao teste do Qui-quadrado não foi menor que 0,05, considera-se que a associação entre as variáveis não é estatisticamente significativa, ou seja, que o sexo dos indivíduos não influenciou a escolha das estatinas mais ou menos potentes.

Relativamente a questão da idade dos indivíduos condicionar a escolha da estatina, foi realizado o teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov através do qual foi obtido um p-valor=0,363, ou seja, foi comprovado que não existem diferenças estatisticamente significativas entre as duas amostras (grupo das estatinas potentes e o grupo das estatinas menos potentes) no que diz respeito à idade.

Em relação à verificação de que os indivíduos que tomam estatinas têm um padrão alimentar diferente, importa destacar que, para a classificação da dieta alimentar, e tendo por em conta a faixa etária dos inquiridos, foi utilizada a pirâmide dos alimentos. A Pirâmide Alimentar é um instrumento gráfico que tem como objetivo orientar as pessoas para uma dieta saudável. Na alimentação diária devemos incluir sempre todos os grupos recomendados para garantir os nutrientes que o nosso organismo necessita. Os alimentos que precisam de ser consumidos numa quantidade maior estão na base da pirâmide e os que precisam de ser consumidos em menor quantidade estão no topo da pirâmide.

Foi considerada “dieta equilibrada” a que incluía todos os alimentos dos grupos da pirâmide e, principalmente, sem que os que se encontravam no topo da pirâmide fossem consumidos em excesso.

Os resultados confirmaram que 92,5% dos indivíduos tinham uma dieta desequilibrada. Para além disso, 58,1% dos dos mesmos fazia somente 3 refeições ao dia e apenas 6,5% 5 ou mais refeições.

Estes resultados retratam o panorama nacional no que diz respeito aos fatores de risco para as DCV ligados ao estilo de vida. É fundamental que, perante uma situação de

hipercolesterolemia, o ponto de partida, para além da prática de exercício físico regular, passe pela adequação alimentar.

Neste caso particular, uma vez que 42,6% dos inquiridos eram diabéticos, a prevalência das 5 ou mais refeições diárias seria fundamental com o intuito de existir um maior controlo metabólico na diminuição do peso.

Antes de analisar se a escolha da estatina limita o exercício físico aeróbio e regular, é importante definir este tipo de exercício.

O exercício físico é considerado aeróbio quando é realizado na presença de oxigénio e regular quando é praticado 3 ou mais vezes por semana durante pelo menos 30 minutos acumulados durante o dia.

Somente 34% dos inquiridos afirmaram ter prática regular de exercício físico, confirmando, uma vez mais, à semelhança do que se sucede com o padrão alimentar, a ausência de um estilo de vida saudável por parte dos utilizadores de estatinas.

O tipo de exercício físico mais praticado foi a caminhada, o que seria de esperar nos indivíduos desta faixa etária. No entanto, é de destacar que, dos que praticavam exercício físico regular, 13% o realizavam todos os dias numa sessão diária de 60 minutos ou mais, porém, quanto à sua intensidade, a maioria (13%) classificaram-no como ligeiramente cansativo, apenas 2% como muito cansativo e ninguém o classificou como exaustivo. É possível que, principalmente os indivíduos que realizavam as caminhadas, as fizessem a um ritmo bastante desacelerado, acabando em muitos dos casos por não ter os benefícios esperados em termos de saúde.

Para a classificação da intensidade do exercício foi utilizada a Escala de esforço de Borg, adaptada. A escala foi criada pelo fisiologista sueco Gunner Borg e é utilizada para a classificação da perceção do esforço através de uma escala numérica que indica a intensidade do exercício. Existem duas escalas de Borg: a original, pontuada de 6-20, e a escala modificada de 0-10. Optei por adaptar a escala de 0-10 para uma melhor perceção (tendo em conta a idade dos inquiridos), renumerando-a de 1 a 7, sendo 1 atribuído a um tipo de exercício físico de muito fácil execução e 7 a um exercício exaustivo.

Com base nos resultados obtidos, é de destacar que os indivíduos que tomavam as doses mais elevadas das estatinas mais utilizadas (sinvastatina 40mg e atorvastatina 40mg) praticavam exercício físico regular

Para averiguar uma possível relação entre o tipo de estatina utilizado e a prática de exercício físico aeróbio regular, foi realizado o teste de Qui-Quadrado, através do qual foi obtido um p valor=0,528. Não existe diferença estatisticamente significativa entre o tipo de estatina (potente ou menos potente) e a prática de exercício físico regular.

Atualmente é reconhecido que a miotoxicidade relacionada com a toma de estatinas é intensificada pelo exercício físico¹³⁸. Nesse âmbito, para averiguar esse facto, juntamente com a influência da intensidade do exercício físico, recorreu-se à CPK, uma vez que é o principal marcador para a miotoxicidade pelas estatinas.

De acordo com os resultados obtidos, pode ser observado que, numa amostra com 62 indivíduos, ocorreu a elevação da CK em apenas um indivíduo. O utente estava medicado com pravastatina 40mg e não praticava exercício físico regular, pelo que essa elevação poderá ter sido provocada por outros fatores, como, por exemplo, redução da inflamação, visto que já foi comprovado que as estatinas promovem o aumento dos níveis da CK através da redução da inflamação, uma vez que estes fármacos inibem a ativação do NF-kB.

É importante destacar o caso de um inquirido do sexo feminino com 76 anos de idade. A senhora tomava atorvastatina 40mg e 5 dias por semana andava de bicicleta, entre 30-60 minutos por sessão, considerando o exercício físico muito cansativo. Para além disso, tinha diabetes *mellitus* e hipertensão com a respetiva co-medicação.

Neste caso particular, estavam reunidos vários fatores de risco para a miopatia associada à toma de estatinas: dose elevada da estatina, sexo feminino, idade avançada, presença de co-morbilidades, prática de exercício físico moderado a vigoroso.

É de salientar, também, os outros casos acima discriminados, em que mesmo os indivíduos que tomavam doses elevadas e praticavam exercício físico regular não tiveram um aumento da CK após início da terapêutica com a estatina.

A prática de exercício físico apenas ligeiramente cansativo, na maior parte dos casos, certamente teve influência no não aumento da CK, uma vez que atualmente está confirmado que a causa mais comum para a elevação dos níveis desta enzima é o exercício físico moderado a vigoroso⁶⁶. Porém, nem no caso acima indicado, em que estavam reunidos vários fatores de risco para a miopatia, se verificou esse aumento.

Uma possível explicação é a ausência de informação atualizada nos registos informáticos dos Centros de Saúde quanto a esse parâmetro. Para além disso, apesar de não existir elevação da CK, isso não exclui a presença de miopatia associada à toma de estatinas, na medida em que já foi comprovado que existem pacientes com níveis normais desta enzima e que, no entanto, desenvolvem sintomas miopáticos aquando da toma de estatinas¹⁹.

Na **segunda parte da presente investigação**, procedeu-se à averiguação das notificações de casos de miopatia associados à toma de estatinas recebidas pela UFC, com o intuito de se constatar se esse efeito adverso das estatinas era frequente na região Centro de Portugal.

Com base nos resultados obtidos da UFC é de destacar o número reduzido de RAMs (64 casos numa base de dados com 2453 registos) relacionado com as estatinas, comparando com a quantidade de embalagens de anti-dislipidémicos, que na sua maioria são estatinas, comercializados anualmente. Segundo dados do INFARMED, só em 2011 foram comercializadas, em Portugal, 7.979.306 embalagens de anti-dislipidémicos, ocupando a 4ª posição relativamente à classificação por subgrupos farmacoterapêuticos. Dessas embalagens, 3.440.703 correspondiam a sinvastatina, 1.183.677 a rosuvastatina e 902.843 a atorvastatina.

Uma vez que existem diversos efeitos adversos associados a esta classe de hipolipemiantes, como anteriormente foi descrito, no que diz respeito à sua notificação estamos claramente perante um panorama de subnotificação. Porém, quanto às notificações de miopatia associadas à toma de estatinas, este efeito poderá de facto não ter elevada incidência na região Centro ou ser mais uma consequência da subnotificação.

Os dados referentes ao número de casos de RAM notificados por ano confirmam o que anteriormente foi mencionado a propósito do assunto da descentralização do SNF.

O ano de 2001 ainda foi considerado o ano “da novidade”, uma vez que foi o primeiro ano a seguir à descentralização, no entanto, como pode ser observado, em 2002 foi registado o maior número de notificações de miopatia associadas à toma de estatinas, seguindo-se uma diminuição das mesmas nos anos a seguir. O ano de 2002 constitui a prova viva da consequência da descentralização do SNF.

Salienta-se que este incremento pode não significar um aumento de casos de RAM, mas antes um acréscimo do número de notificações recebidas, dada a maior sensibilidade para identificar e comunicar problemas relacionados com os medicamentos.

Como já foi explicado, o termo miopatia é frequentemente utilizado para incluir todo o tipo de eventos adversos musculares. Porém, atualmente, existem diversas terminologias para a descrição da miotoxicidade associada à toma de estatinas, podendo conduzir a uma certa confusão para os profissionais de saúde, e não só, aquando da notificação deste efeito adverso, hesitando por vezes até em notificar.

Através da análise dos resultados obtidos quanto às manifestações de miopatia associadas à toma de estatinas, pode ser verificado que em 21 casos notificados, 17 correspondem a miopatia e mialgia. Nesse âmbito, os resultados também confirmam que a miotoxicidade pelas estatinas é mais frequentemente relacionada aos efeitos musculares mais ligeiros e sem aumento da CK, reforçando o que foi referido, ou seja, que a monitorização regular da CK, principalmente nos indivíduos assintomáticos, não é custo-efetiva^{75,63}.

No que diz respeito à rabdomiólise, o caso mais grave de miopatia associado à toma de estatinas, os dados obtidos são contrários ao que Tomlinson e Mangione⁶⁴ referiam, ou seja, que o desenvolvimento da rabdomiólise é raro, ocorrendo em aproximadamente 0,1% dos casos, visto que em 21 casos, 2 foram de rabdomiólise. Relativamente à elevada incidência destes casos, uma explicação plausível é o facto de os profissionais de saúde, quando olham para a miopatia, se focarem mais na forma mais grave – a rabdomiólise. Desse modo, acabam por notificar mais os casos extremos de

miopatia, ignorando muitas vezes diversas manifestações ligeiras. Estes resultados comprovam a opinião de Buettner *et al.*⁸² quanto à notificação mais frequente dos casos mais graves de miopatia pelos profissionais de saúde.

Apesar de não existir nenhuma notificação que associe a pitavastatina à miopatia, podendo estar na origem o reduzido número de casos registados, através da análise da tabela 21, pode ser comprovado o que foi sugerido por Vaklavas *et al.*⁸⁴, ou seja, que a miopatia provocada pelas estatinas é associada a todas as estatinas.

De destacar é o facto de a sinvastatina ser a estatina mais associada às manifestações de miopatia (33% dos casos), reforçando as conclusões de Rallidis, Fountoulaki e Anastasiou-Nana⁶⁶, ou seja, que não existem evidências conclusivas se existe alguma diferença entre as estatinas quanto ao risco de induzir miopatia, porém, a sinvastatina parece ter a taxa mais elevada de miotoxicidade. Para além disso, é importante referir que, os dois casos de rabdomiólise, a manifestação mais grave de miopatia, estão associados à toma deste hipolipemiante, que é atualmente o mais prescrito.

Os resultados obtidos vão ao encontro do que atualmente é reconhecido, ou seja, que as estatinas metabolizadas pelo sistema CYP450, principalmente pela isoenzima 3A4 (que é o caso da sinvastatina, da atorvastatina e da lovastatina), têm mais tendência de produzir toxicidade muscular devido aos riscos de interações farmacológicas com muitos fármacos que inibem a CYP450. De facto, estas três estatinas foram associadas ao maior número de casos de miopatia.

Porém, uma vez que a sinvastatina e a atorvastatina são das estatinas mais prescritas na atualidade, este aspecto também teve influência no maior número de notificações registadas.

No que diz respeito à gravidade das RAMs, uma vez que 42,9% das mesmas foram classificadas de graves, especula-se que a miopatia tenha impacto na qualidade de vida dos indivíduos. Os resultados reforçam o que foi confirmado, ou seja, que apesar de a maior parte da literatura sobre a miopatia relacionada com as estatinas enfatizar que este distúrbio tende a ser auto-limitado e a não ter impacto significativo no dia-a-dia dos utilizadores, o seu desenvolvimento pode afetar a habilidade dos pacientes em realizar

mesmo as tarefas mais simples, o que conduz, muitas vezes, à interrupção do tratamento⁸⁹.

Os dados obtidos contrariam, de certo modo, o que atualmente é reconhecido, ou seja, que o sexo feminino é um fator de risco para a miopatia associada à toma de estatinas. Porém, é de destacar que dos 4 casos de que temos informação precisa quanto ao critério de gravidade da RAM (3 que necessitaram de hospitalização e um que conduziu a incapacidade), 2 dos casos em que foi necessária a hospitalização e o caso de incapacidade, ocorreram em indivíduos do sexo feminino.

Através dos resultados obtidos, pode ser observado que a miopatia associada à toma de estatinas pode ocorrer tanto em idades menos avançadas como em idades mais avançadas, porém, foi na faixa etária dos 60 anos que se verificou o maior número de casos registados, sublinhando o que anteriormente foi referido, ou seja, que a idade é um fator de risco para a miopatia associada à toma de estatinas, no entanto, não numa idade tão avançada como se especula (> dos 80 anos)..

Quanto ao notificador, e ponderando os resultados globais e não apenas só as notificações de estatinas, pode ser observado que existe uma discrepância notória relativamente à notificação de RAMs pelos diversos profissionais de saúde, o que tem enorme peso na problemática da subnotificação em Portugal.

Com base nos dados acima referidos, podemos notar que o setor médico tem o papel mais ativo na notificação de casos de miopatia associada à toma de estatinas, devido, não só à maior sensibilização, como também pelo facto de fazer o diagnóstico diferencial, que consiste num processo de comparação dos sinais e sintomas de uma doença com os de outras doenças, sendo a dedução baseada num processo de exclusão.

Do lado oposto, os utentes são os menos ativos. A meu ver, o desconhecimento do Sistema de Farmacovigilância, o mito da sua complexidade, bem como a indiferença, parecem ser os motivos que mais limitam a notificação entre os utentes.

Segundo o Relatório Trimestral (3ºT) acerca das notificações e casos de RAMs recebidas no Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), ao ser comparado o 3º trimestre de 2013 com o trimestre homólogo de 2012, verificou-se uma diminuição no

número de notificações recebidas (de 738 para 720), o que representa uma redução de 2,5%.

Sobre a problemática da subnotificação, o INFARMED destaca os problemas associados com atitudes e conhecimentos relacionados com as RAM: a complacência (a crença de que as RAM muito graves já estão bem documentadas quando o medicamento chega ao mercado); a falta de confiança (a crença de que só se deverá notificar uma RAM se se tiver a certeza sobre o seunexo de causalidade com um determinado medicamento); a indiferença (a crença de que um caso isolado observado por um profissional de saúde não chega para contribuir para o conhecimento médico); a ignorância (a crença de que só é necessário notificar RAM graves ou inesperadas); o desinteresse em notificar; e a falta de tempo para localizar uma ficha de notificação.

Com o intuito de se averiguar na prática a influência do exercício físico, moderado e intenso, com e sem Atorvastatina 80mg, nos níveis sanguíneos da CPK, foi realizada a **terceira parte da presente investigação**. Neste capítulo, é fundamental analisar todos os resultados dessa experiência.

A escolha da Atorvastatina como a estatina a ser administrada parece evidente, na medida em que é um dos fármacos mais potentes na redução do c-LDL e tem um tempo de semi-vida longo, podendo ser tomada a qualquer hora do dia. Para além disso, um fator essencial para a sua escolha também foi a informação obtida através da base de dados da UFC, uma vez que fundamentava o que atualmente é reconhecido, ou seja, que este fármaco é um dos mais associados à miopatia induzida pelas estatinas.

No que diz respeito à influência do exercício físico moderado nos níveis da CK, através do teste de Wicoxon, foi obtido um valor de $p < 0,05$. Deste modo, foi verificado que a realização de exercício físico moderado influencia os níveis sanguíneos da CPK. O resultado obtido confirmou o que hoje é reconhecido, ou seja, que a causa mais comum para a elevação dos níveis desta enzima é o exercício físico moderado a vigoroso devido às alterações na permeabilidade sarcolemal do músculo-esquelético com consequência da libertação da CK.

Relativamente à influência da toma isolada de uma dose elevada de estatina, nos níveis da CK, o resultado do teste comprovou que esta não teve influência nos níveis séricos da enzima.

Uma vez que a toma isolada não influenciou a CK, procedeu-se à averiguação da influência da toma repetida de atorvastatina numa dose elevada. Assim, o resultado do teste de Wilcoxon comprovou novamente não existir diferença estatisticamente significativa. Os resultados obtidos comprovam o que Ballard *et al.*⁷⁴ evidenciaram, ou seja, que o tratamento com doses elevadas de atorvastatina em adultos saudáveis não afeta a função do músculo-esquelético.

Os desfechos da presente investigação também confirmaram que a prática de exercício físico intenso aquando da toma prolongada de elevadas doses de estatinas influenciou os níveis de CK, de modo que se verificou existir diferença estatisticamente significativa entre os níveis da creatina cinase antes e após a realização do exercício intenso, porém é de destacar que esta diferença foi influenciada pelo exercício físico e não pela estatina, como anteriormente foi comprovado.

No que diz respeito à diferença entre os níveis sanguíneos da CPK quando a estatina foi administrada isoladamente e foi praticado exercício moderado e quando está foi tomada repetidamente e foi praticado exercício físico intenso, foi comprovada a não existência de diferença estatisticamente significativa. Segundo Schachter¹³, os efeitos adversos das estatinas no músculo-esquelético durante o exercício são largamente aceites por muitos profissionais e investigadores de serem dose-dependente. Os resultados obtidos contrariam de certo modo o que o autor defendeu, na medida em que, com base nos desfechos da presente investigação, foi comprovado que a atorvastatina administrada em doses elevadas não teve efeito nos níveis sanguíneos da CK, nem quando administrada isoladamente nem repetidamente.

Apenas o exercício físico, mesmo quando executado a um nível moderado, afetou os níveis da creatina cinase.

Os dados também estão em desacordo com Thompson *et al.*¹⁴⁰ que fundamentam que o exercício físico em combinação com as estatinas promove elevações significativas da CK, em comparação só com a prática de exercício.

Segundo Brancaccio, Maffulli e Limongelli⁷³, o exercício intenso e prolongado está associado mais frequentemente aos efeitos adversos musculares. Assim, teria sido interessante realizar a medição da CK após a execução desse tipo de exercício (na ausência de estatina) e comparar com os valores de CK que foram obtidos aquando da prática de exercício moderado.

Através dos resultados apresentados e discutidos foi comprovado não existir miopatia associada à toma de estatinas, mesmo quando a estatina foi administrada em doses elevadas repetidamente e foi praticado exercício físico intenso.

Sendo o valor de referência do laboratório onde se procedeu o doseamento da CK para esta enzima ≤ 145 UI/L para as mulheres e 171 UI/L para os homens, é de destacar que nenhum valor máximo de CK obtido foi superior a 3 x o limite de referência, mesmo considerando o limite de referência mais baixo (145 UI/L).

Para além disso, é importante ter em atenção que nenhum participante apresentou sintomatologia muscular mesmo na presença de elevadas doses de estatinas administradas repetidamente e a prática de exercício físico intenso.

Já foi comprovado que os pacientes com níveis normais desta enzima também desenvolvem sintomas miopáticos aquando da utilização de estatinas¹⁹. As biopsias musculares dos indivíduos assintomáticos apresentam lesões nas células musculares que incluem colapso do sistema tubular e rutura da membrana subsarcolemal, no entanto, a membrana plasmática permaneceu intacta; conseqüentemente, a creatina cinase destas células não foi libertada para a circulação.

Por outro lado, também já foi confirmado que o aumento da CK não é necessariamente indicativo da miopatia associada à toma de estatinas.

Estes dados também acabam por fundamentar que na maior parte das vezes as elevações da CK na população mais idosa nada têm a ver com a miopatia associada às estatinas, mas sim com outros fatores subjacentes, como a prática de exercício físico, a presença de co-morbilidades e co-medicação, a redução da inflamação, etc.

Caso os resultados desta experiência se tivessem verificado na prática clínica, uma vez que os indivíduos foram assintomáticos e as elevações da CK foram benignas e

relacionadas com o exercício físico, segundo Sniderman⁷⁵ e Thompson, Clarkson e Rosenson⁶³, as exames rotineiras da CK, no futuro, não seriam custo-efetivas.

Limitações do estudo

Assume-se como principal limitação desta investigação, o tamanho reduzido das amostras utilizadas, por questões financeiras.

No que diz respeito ao estudo observacional, no qual se aplicou o inquérito na Unidade de Saúde Familiar Topázio, Centro de Saúde de Eiras, Coimbra destacam-se como restrições a demasiada simplicidade do questionário aplicado, a ausência de uma relação exata entre a toma da estatina e as análises da CPK no sistema informático e a falta de indagação quanto a manifestação ou não de sintomas musculares por parte dos inquiridos, baseando-me apenas nos valores de CK. Optei por este método, na medida em que, nessa faixa etária os indivíduos apresentam muitas queixas mas por vezes nada têm a ver com a toma das estatinas.

Quanto à base de dados consultada na UFC, ressalto a ausência de informação relativamente à dosagem da estatina que induziu a RAM, bem como de outras informações úteis quanto a sua caracterização.

Acerca de investigação com o medicamento realço a necessidade da utilização de doses diferentes para além da de 80mg e a passagem de uma dose única para dose repetida mas sem grupo de exercício moderado. Para além disso, teria sido interessante realizar a experiência com o grupo sem estatina e com prática de exercício intenso, a semelhança do que foi feito com o exercício moderado para averiguar a diferença na CPK.

Perspetivas futuras

No futuro é esperado que a prescrição de estatinas continue a aumentar. Antevê-se que continuem a ser realizadas investigações cada vez mais esclarecedoras relativamente a esta temática, na medida em que os dados existentes são controversos, e principalmente que sejam concebidos estudos randomizados com amostras representativas que comparem as diferentes estatinas no que diz respeito ao risco de miopatia, em populações específicas.

Para além disso, espera-se que as barreiras à notificação não continuem a ser o principal obstáculo a evolução do Serviço Nacional de Farmacovigilância.

Igualmente se espera que a utilização de estatinas seja mais racional, sendo necessários mais estudos para averiguar o seu impacto naqueles que delas podem eventualmente beneficiar.

Conclusão

Como conclusão geral verificou-se que a miopatia não está frequentemente associada a toma de estatinas não sendo agravada pelo exercício físico.

Não foi verificada influência das variáveis sexo e idade na utilização de uma estatina mais ou menos potente, p-valor=0,527 e 0,363, respetivamente;

Não se verifica que quem toma estatinas siga uma dieta variada e equilibrada, 92,5% dos inquiridos apresentaram uma dieta desequilibrada;

Uma grande proporção daqueles que tomam estatinas (66%) não pratica exercício físico aeróbio regular;

A toma de estatinas conjugada com a prática de exercício físico aeróbio regular não induz miopatia, como comprovado pelo não aumento dos níveis de CK;

A administração isolada ou repetida de doses elevadas de atorvastatina não tem influência nos níveis sanguíneos da CK;

A miopatia é um efeito adverso pouco frequente das estatinas na região Centro de Portugal. Dos 2453 casos de RAM, 64, dizem respeito às estatinas. Dessas 64 notificações, 21 descreviam diversas formas de miotoxicidade associadas à toma desses hipolipemiantes, o que equivale a 32,8% das notificações.

Referências Bibliográficas

1. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. **Reações adversas a medicamentos: Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG)**; 2011 [acedido em 9 de Fevereiro de 2014]. Disponível em: www.infarmed.pt
2. Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. **Muscular effects of statins in the elderly female: a review**. Clin Interv Aging; 2013; 8:47-59.
3. European Society of Cardiology. **European Cardiovascular Disease Statistics**. 2012 [acedido em 20 de Novembro de 2013]. Disponível em: www.escardio.org
4. Direção Geral da Saúde (2013). **Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares**. 2013 [acedido em 20 de Novembro de 2013]. Disponível em: www.dgs.pt.
5. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. **VIVA – Estudo epidemiológico de avaliação de risco cardiovascular em Portugal**. 2011 [acedido em 22 de Novembro de 2013]. Disponível em: www.spc.pt
6. Portal da Saúde. **Doenças Cardiovasculares**. 2013 [acedido em 25 de Novembro de 2013]. Disponível em: www.portaldasaude.pt
7. Médicos de Portugal (2013). **Coração: Prevenir para não remediar**. 2013 [acedido em 12 de Dezembro de 2013]. Disponível em: www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt
8. Endo A. **A historical perspective on the discovery of statins**. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2010;86(5):484-93.
9. Endo A, Kuroda M, e Tsujita Y. **ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by Penicillium citrinum**. J. Antibiot. 1976; 29:1346-1348.
10. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. **Estatística do Medicamento**. 2014 [acedido em 17 de Junho de 2014]. Disponível em: www.infarmed.pt
11. Davidson M.H. **Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidemia**. Expert Opin. Invest. Drugs. 2002;11:125–141.
12. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R and Bernini F. **New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins**, Pharmacol. Ther. 1999:413–428.
13. Schachter M. **Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update**. Fundam Clin Pharmacol. 2005;19(1):117-25.
14. Voora D, Shah S, Spasojevic I, Ali S, Reed R, Salisbury B and Ginsburg G. **The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects**. J. Am. Coll. Cardiol. 2009:1609–1616.
15. Michalets E.L. **Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions**. Pharmacotherapy. 1998;18:84–112.
16. Knopp R.H. **Drug treatment of lipid disorders**. N. Engl. J. Med. 1999;341:498–511.
17. Associação Portuguesa de Hipercolesterolemia Familiar. **CureTogether**. 2014 [acedido em 6 de Março de 2014]. Disponível em: www.fhportugal.pt

18. Direção geral da Saúde. **Abordagem terapêutica das dislipidémias**. 2013 [acedido em 1 de Junho de 2014]. Disponível em: www.dgs.pt
19. Maji D et al., **Safety of statins**. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(4):636-46.
20. Kapur NK, Mususnuru K. **Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk**. Vasc Health Risk Manag. 2008;4:341-53.
21. Olsson A.G., Pears J., McKellar J., Mizan J., Raza A. **Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia**. Am. J. Cardiol. 2001;88:504-508.
22. Holdgate GA, Ward WH, Mc Taggart F. **Molecular mechanism for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin**. Biochem Soc Trans. 2003;31:521-31.
23. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. for the STELLAR Study Group. **Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial)**. Am. J. Cardiol. 2003;92:152-160.
24. Stein E.A, Lane M and Laskarzewski P. **Comparison of statins in hypertriglyceridemia**. Am. J. Cardiol. 1998;81:66B-69B.
25. Davignon J. **Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins**. Circulation. 2004;109: 39-43.
26. Davidson MH, Robinson JG. **Safety of aggressive lipid management**. J Am Coll Cardiol 2007;49:1753-1762.
27. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. **Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins**. Lancet 2005;366: 1267-1278.
28. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. **The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated metaanalysis**. Clin Ther 2009;31: 236-244.
29. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. **Statins for the primary prevention of cardiovascular disease**. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD004816.
30. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. **Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin?** BMJ 2013;347:f6123.
31. British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK et al. **JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice**. Heart 2005;91:v1-v52.
32. Fung EC, Crook MA. **Statin myopathy: a lipid clinic experience on the tolerability of statin rechallenge**. Cardiovasc Ther. 2012;30:e212-e218.
33. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. **Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. J Atheroscler Thromb. 2013;20(1):108-21.

34. Batista AP et al. **Inflamação, Homocisteína e Complexo Intima-Média Carotídeo**. Rev Port Cardiol 2008; 27 (1): 39-48.
35. Rikitake Y, Liao JK. **Rho GTPases, statins, and nitric oxide**. Circ Res. 2005;97:1232-1235.
36. MRC/BHF **Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial**. Lancet. 2002;360:7-22.
37. Gonzalez-Fernandez F, Jimenez A, Lopez-Blaya A, Velasco S, Arriero MM, Celdran A, Rico L, Farre J, Casado S, Lopez-Farre A. **Cerivastatin prevents tumor necrosis factor-alpha-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase: role of endothelial cytosolic proteins**. Atherosclerosis. 2001;155:61-70.
38. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. **Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors**. Circulation. 1998;97: 1129-1135.
39. Eto M, Barandier C, Rathgeb L, Kozai T, Joch H, Yang Z, Luscher TF. **Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and upregulates endothelin-converting enzyme-1 expression by distinct pathways: role of Rho/ROCK and mitogen-activated protein kinase**. Circ Res. 2001;89:583-590.
40. Egashira K, Ni W, Inoue S, Kataoka C, Kitamoto S, Koyanagi M, Takeshita A. **Pravastatin attenuates cardiovascular inflammatory and proliferative changes in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis by its cholesterol-lowering independent actions**. Hypertens Res 2000;23:353-358.
41. Harvey BH, Oosthuizen F, Brand L, Wegener G, Stein DJ. **Stress-restress evokes sustained iNOS activity and altered GABA levels and NMDA receptors in rat hippocampus**. Psychopharmacology. 2004;175:494-502.
42. Wahner AD, Bronstein JM, Bordelon YM, Ritz B. **Statin use and the risk of Parkinson disease**. Neurology. 2008;70:1418-1422.
43. Floris S, Blezer EL, Schreibelt G, Dopp E, van der Pol SM, Schadee-Eestermans IL, Nicolay K et al.: **Blood brain barrier permeability and monocyte infiltration in experimental allergic encephalomyelitis: a quantitative MRI study**. Brain. 2004;127:616-627.
44. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, Cobbe SM, Tonkin A, Byington RP, et al. **Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project**. Circulation 2002;105:2341-6.
45. Van der Tol A, Van Biesen W, Van Laecke S, Bogaerts K, De Lombaert K, Warrinier H, et al. **Statin use and the presence of microalbuminuria. Results from the ERICABEL trial: a noninterventional epidemiological cohort study**. PLoS One 2012; 7:e31639.
46. Freeman DJ et al. **Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study**. Circulation. 2001;103(3):357-62.
47. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. **Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study**. Lancet. 1999;353:1649-1652.
48. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, et al. **C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction**. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:972-978.

49. Mancini J., et al. **Dyslipidemia**. Can J Diabetes 2013;37:S110-S116.
50. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. **Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control**. Diabetologia 2006;49:1881e92.
51. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al, **the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein**. N Engl J Med 2008;359:2195e207.
52. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. **Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis**. JAMA 2011;305:2556e64.
53. Deedwania P, Barter P, Carmena R, et al. **Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study**. Lancet 2006;368: 919e28.
54. Grover HS, Luthra S, Maroo S. **Are statins really wonder drugs?** J Formos Med Assoc. 2013: S0929-6646(13)00331-8.
55. Marcoff L, Thompson PD. **The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review**. J Am Coll Cardiol 2007;49:2231e7.
56. Snacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. **The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators**. N Engl J Med 1996;335:1001e9.
57. Jones TH. **Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome**. Eur Urol 2007;6:847-57.
58. Cruz M, Chimenos E, Garcia JA, Mezquiriz X, Borrell E, Lopez J. **Adverse side effects of statins in the oral cavity**. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008;13:98-101.
59. Muscular Dystrophy Associatio. **Facts about myopathies**. 2009 [acedido em 6 de Fevereiro de 2014]. Disponível em: www.mda.org
60. Meador BM, Huey KA. **Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise**. Muscle Nerve. 2010;42(4):469-79.
61. Cleveland Clinic. **Myopathy**. 2014 [acedido em 6 de Fevereiro de 2014]. Disponível em: www.clevelandclinicmeded.com.
62. Joy TR, Hegele RA. **Narrative review: statin-related myopathy**. Ann Intern Med. 2009;150(12):858-68
63. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. **National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts**. Am J Cardiol 2006;97:69C-76C.
64. Tomlinson SS, Mangione KK. **Potential adverse effects of statins on muscle**. Phys Ther 2005;85:459-465.
65. Baker SK, Samjoo IA. **A neuromuscular approach to statin-related myotoxicity**. Can J Neurol Sci 2008;35:8-21.

- 66.Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. **Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy.** *Int J Cardiol.* 2012;159(3):169-76.
- 67.Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M, et al. **Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia.** *J Pathol* 2006; 210:94–102.
- 68.England JD, Walsh JC, Stewart P, Boyd I, Rohan A, Halmagyi GM. **Mitochondrial myopathy developing on treatment with the HMG CoA reductase inhibitors—simvastatin and pravastatin[Letter].** *Aust N Z J Med.* 1995;25:374-5.
- 69.Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. **HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity.** *Drug Saf.* 2000;22:441-57.
- 70.Phillips PS, et al., **Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels.** *Ann Intern Med.* 2002;137(7):581-5.
- 71.Bellard KD et al. **Increases in creatine kinase with atorvastatin treatment are not associated with decreases in muscular performance.** *Atherosclerosis.*2013;230(1):121-4.
- 72.Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. **Serum creatine kinase in patients with rheumatic diseases.** *Clin Rheumatol* 2000;19:296e300.
- 73.Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. **Creatine kinase monitoring in sport medicine.** *Br Med Bull* 2007;81–82:209–230.
- 74.Smith CC, Bernstein LI, Davis RB, Rind DM, Shmerling RH. **Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting.** *Arch Intern Med* 2003;163:688–692.
- 75.Sniderman AD. **Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring with statin use?** *Am J Cardiol.* 2004;94:30F–34F.
- 76.Dahan A, Altman H. **Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability—mechanism, extent and relevance.** *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1–9.
- 77.Jacobson TA. **Toward “pain-free” statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia.** *Mayo Clin Proc* 2008;83:687–700.
- 78.Glueck CJ, Aregawi D, Agloria M, et al. **Rosuvastatin 5 and 10 mg/d: a pilot study of the effects in hypercholesterolemic adults unable to tolerate other statins and reach LDL cholesterol goals with nonstatin lipid-lowering therapies.** *Clin Ther* 2006;28:933–42.
- 79.Huang CF, Li TC, Lin CC, Liu CS, Shih HC, Lai MM. **Efficacy of *Monascus purpureus* Went rice on lowering lipid ratios in hypercholesterolemic patients.** *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:438–40.
- 80.Halbert SC, French B, Gordon RY, et al. **Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance.** *Am J Cardiol* 2010;105:198–204.
- 81.Pasternak RC, Smith SC Jr, Balrey-Merz CN, et al. **ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins.** *Circulation.* 2003;106:1024–1028.

82. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, et al. **Prevalence of musculoskeletal pain and statin use.** *J Gen Intern Med.* 2008;23:1182–1186.
83. Phillips PS, Ciaraldi TP, Kim DL, et al. **Myotoxic reactions to lipid lowering therapy are associated with altered oxidation of fatty acids.** *Endocrine* 2009; 35:38–46.
84. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. **Molecular basis of statin-associated myopathy.** *Atherosclerosis.* 2009;202(1):18-28.
85. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. **Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy.** *Int J Cardiol.* 2012;159(3):169-76.
86. Cham S, Evans MA, Denenberg JO, Golomb BA. **Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients.** *Pharmacotherapy* 2010;30:541–53
87. Bruckert E, et al. **Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hiperlipidemic patients – the PRIMOSTudy.** *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-14
88. Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G. **A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs.** *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17:459–465.
89. Bruckert E, Simonetta C, Giral P. **Compliance with fluvastatina treatment characterization of the noncompliant population within a population of 3845 patients with hyperlipidemia.** CREOLE Study Team. *J Clin Epidemiol* 1999;52(6):589– 594.
90. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. **Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes.** *JAMA* 2002;288(4):462–467.
91. Marcus FI, Baumgarten AJ, Fritz WL, Nolan PE Jr. **Alternate-day dosing with statins.** *Am J Med.* 2013;126(2):99-104.
92. Jafari M, Ebrahimi R, Ahmadi-Kashani M, et al. **Efficacy of alternate day dosing versus daily dosing of atorvastatin.** *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* 2003;8:123-126.
93. Reindl EK, Wright BM, Wargo KA. **Alternate-day statin therapy for the treatment of hyperlipidemia.** *Ann Pharmacother.* 2010;40:1459-1470.
94. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. **Strategies to improve drug adherence.** *Eur Heart J.* 2011;32:264-268.
95. Wong MCS, Jiang JY, Griffiths SM. **Adherence to lipid-lowering agents among 11,042 patients in clinical practice.** *Int J Clin Pract.* 2011;65:741-8.
96. Phillips PS, Haas. RH **Statin myopathy as a metabolic muscle disease.** *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(7):971-8.
97. Needham M, Mastaglia FL, **Statin myotoxicity: A review of genetic susceptibility factors.** *Neuromuscul Disord* 2014;24(1):4-15.
98. Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S. **Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors.** *Am Heart J* 2004;147:956–65.

99. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. **Adverse effects of statins – mechanisms and consequences.** *Curr Drug Saf* 2009;4:209–228.
100. Sirvent P, Fabre O, **Muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling impairment in patients treated with statins.** *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;259(2):263-8
101. Golomb, B.A., Evans, M.A. **Statin adverse effects : a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism.** *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2008;8:373–418.
102. Schick, B.A., Laaksonen, R., Frohlich, J.J., Paiva, H., Lehtimaki, T., Humphries, K.H., Cote, H.C. **Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients treated with high-dose simvastatin.** *Clin. Pharmacol. Ther* 2007;81:650–653.
103. Muraki A, Miyashita K, Mitsuishi M, Tamaki M, Tanaka K, Itoh H. **Coenzyme Q10 reverses mitochondrial dysfunction in atorvastatin-treated mice and increases exercise endurance.** *J Appl Physiol* 2012;113:479-486.
104. Turunen M, Olsson J, Dallner G (2004) **Metabolism and function of coenzyme Q.** *Biochim Biophys Acta* 2004;1660:171–199.
105. Pedersen TR. **Pro and con: low-density lipoprotein cholesterol lowering is and will be the key to the future of lipid management.** *Am J Cardiol* 2001;87:8–12.
106. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. **Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins.** *Am J Cardiol* 2007;99:1409-1412.
107. Schaars CF, Stalenhoef AFH. **Effects of ubiquinone (coenzyme Q10) on myopathy in statin users.** *Curr Opin Lipidol* 2008;19:553–557.
108. Tiwari A, Bansal V, Chugh A, Mookhtiar K. **Statins and myotoxicity: a therapeutic limitation.** *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:651–66.
109. Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, and Leeuwenburgh C. **The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart.** *Ann NY Acad Sci* 2002;959: 93–107.
110. Renatus M, Stennicke HR, Scott FL, Liddington RC, and Salvesen GS. **Dimer formation drives the activation of the cell death protease caspase 9.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:14250–14255.
111. Dirks A e Leeuwenburgh C. **Apoptosis in skeletal muscle with aging.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R519–R527.
112. Dricks AJ, Jones KM. **Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy.** *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:C1208-C1212.
113. Demyanets S, Kaun C, Pfaffenberger S, Hohensinner PJ, Rega G, Pammer J, Maurer G, Huber K, and Wojta J. **Hydroxymethylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors induce apoptosis in human cardiac myocytes in vitro.** *Biochem Pharmacol* 2006;71:1324–1330.
114. Mohaupt MG, Karas RH, Babychuk EB, et al. **Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage.** *CMAJ* 2009;181:E11–8.

115. Mangoni AA, Jackson SH. **Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications.** *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:6–14.
116. Siddiqi SA, Thompson PD. **How do you treat patients with myalgia who take statins?** *Curr Atheroscler Rep* 2009;11:9–14.
117. Anderson GD. **Gender differences in pharmacological response.** *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:1–10.
118. Goffaux P, Michaud K, Gaudreau J, Chalaye P, Rainville P, Marchand S. **Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain.** *Pain.* 2011;152:2065–2073.
119. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. **Meta-analysis of statin effects in women versus men.** *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:572–582.
120. Maggo S.D., Kennedy M.A., Clark D.W. **Clinical implications of pharmacogenetic variation on the effects of statins.** *Drug Saf.* 2011;34:1–19.
121. Link E, Parish S, et al. **SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study.** *N Engl J Med* 2008;359:789–99.
122. Oh J, Ban MR, Miskie BA, et al. **Genetic determinants of statin intolerance.** *Lipids Health Dis.* 2007;6:7–11.
123. Molokhia M, McKeigue P, Curcin V, Majeed A. **Statin induced myopathy and myalgia: time trend analysis and comparison of risk associated with statin class from 1991–2006.** *PLoS One.* 2008;3:e2522–e2527.
124. Bressler R, Bahl JJ. **Principles of drug therapy for the elderly patient.** *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1564–1577.
125. Corsini A, Bellosta S. **Drug-drug interaction with statins.** *Acta Pharm.* 2013:277–293.
126. Schmidt G, Hoehns J et al., **Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir.** *J. Am. Board. Fam. Med.* 2007:411–416.
127. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. **Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients.** *Arch Intern Med.* 2003;163:553–564.
128. Fung EC, Crook MA. **Statin myopathy: a lipid clinic experience on the tolerability of statin rechallenge.** *Cardiovasc Ther.* 2012;30:e212–e218.
129. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS; National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. **An assessment of statin safety by muscle experts.** *Am J Cardiol* 2006;97:69C–76C.
130. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. **Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs.** *JAMA* 2004;292:2585–2590.
131. Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. **Lipid lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study.** *Epidemiology* 2001;12:565–569.

132. McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Murphy JR, Hokanson JE: **Statin and statin-fibrate use was significantly associated with increased myositis risk in a managed care population.** J Clin Epidemiol 2007;60(8):812–818.
133. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., **ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).** Eur Heart J. 2011;32(14):1769-818.
134. László A, Kalabay L, Nemcsik J. **Case report of exercise and statin fibrate combination therapy caused myopathy in a patient with metabolic syndrome: contradictions between the two main therapeutic pathways.** BMC Res Notes. 2013, 6:52.
135. Mascitelli L, Pezzetta F. **Physical activity in statin-treated patients.** Int J Cardiol. 2009;134(1):136-7.
136. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. **Health benefits of physical activity: the evidence.** CMAJ 2006;174:801–9.
137. Hood DA, Saleem A. **Exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle.** Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007;17:332e7.
138. Urso ML, Clarkson PM, Hittel D, Hoffman EP, Thompson PD. **Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins.** Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:2560–6.
139. Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G. **A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs.** Cardiovasc. Drugs Ther. 2003;17:459-465.
140. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet RJ, Staggars J, Guyton JR. **Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury.** Metabolism 1997;46: 1206–10.
141. Parker BA, Augeri AL, Capizzi JA, Ballard KD, Troyanos C, Baggish AL, D'Hemecourt PA, Thompson PD. **Effect of statins on creatine kinase levels before and after a marathon run.** Am J Cardiol. 2012;109(2):282-7
142. Ghatak A, Faheem O, Thompson PD. **The genetics of statin-induced myopathy.** Atherosclerosis. 2010; 210(2):337Y43.
143. Jaweed M, Glennon T, Dean M. **Serum creatine kinase levels in response to combined lovastatin administration and exercise.** Clin Res 1993;41:600^a
144. World Health Organization. **Diet and physical activity.** 2014 [accedido em 8 de Fevereiro de 2014]. Disponível em: www.who.int
145. Taillandier D, Combaret L, Pouch MN, et al. **The role of ubiquitin-proteasome dependent proteolysis in the remodeling of skeletal muscle.** Proc Nutr Soc. 2004; 63:357–361.
146. Hanai J-I, Cao P, Tanksale P, et al. **The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity.** J Clin Invest 2007;117:3940–3951.
147. Paschalis V, Nikolaidis MG, Giakas G, Jamurtas AZ, Owolabi EO, Koutedakis Y. **Position sense and reaction angle after eccentric exercise: the repeated bout effect.** Eur J Appl Physiol 2008: 103: 9–18.

- 148.Kaufmann P, Torok M, Zahno A, Waldhauser KM, Brecht K, Krahenbuhl S. **Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria.** Cell Mol Life Sci 2006; 63: 2415–2425.
- 149.Mikus CR et al., **Simvastatin impairs exercise training adaptations.** J Am Coll Cardiol. 2013;62(8):709-14.
- 150.Bouitbir J, Charles AL, Rasseneur L, et al. **Atorvastatin treatment reduces exercise capacities in rats; involvement of mitochondrial impairments and oxidative stress.** J. Appl. Physiol. 2011; 111(5):1477-83.
- 151.Nair KS. **Aging muscle.**Am J Clin Nutr 2005; 81: 953–963.
- 152.Janssen I. **Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study.** J Am Geriatr Soc 2006; 54: 56–62.
- 153.Lastayo P, McDonagh P, Lipovic D, Napoles P, Bartholomew A, Esser K, Lindstedt S. **Elderly patients and high force resistance exercise – a descriptive report: can an anabolic, muscle growth response occur without muscle damage or inflammation?** J Geriatr Phys Ther 2007;30:128–134.
- 154.Panayiotou G, Paschalis V et al., **No adverse effects of statins on muscle function and health-related parameters in the elderly: an exercise study.** Scand J Med Sci Sports. 2013;23(5):556-67

Anexos

Anexo a) – Questionário: “Estatinas, miopatia e exercício físico”

INQUÉRITO POR QUESTIONÁRIO

PROJETO DE DISSERTAÇÃO: “ESTATINAS, MIOPATIA E EXERCÍCIO FÍSICO”

O presente questionário foi elaborado no âmbito do projeto de dissertação “Estatinas, miopatia e exercício físico”, que está a ser desenvolvido no mestrado em Saúde Pública na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Trata-se de um trabalho académico e destina-se a fins científicos, havendo garantia de total sigilo da informação recolhida. O sucesso deste trabalho depende da sua cooperação, por isso agradece-se que responda com sinceridade às perguntas formuladas.

Desde já muito obrigada pela sua colaboração.

Se pretender receber as conclusões deste estudo, por favor enviar *email* para roberta_1989@hotmail.com.

Código _____

GRUPO I – CARACTERIZAÇÃO DO UTENTE

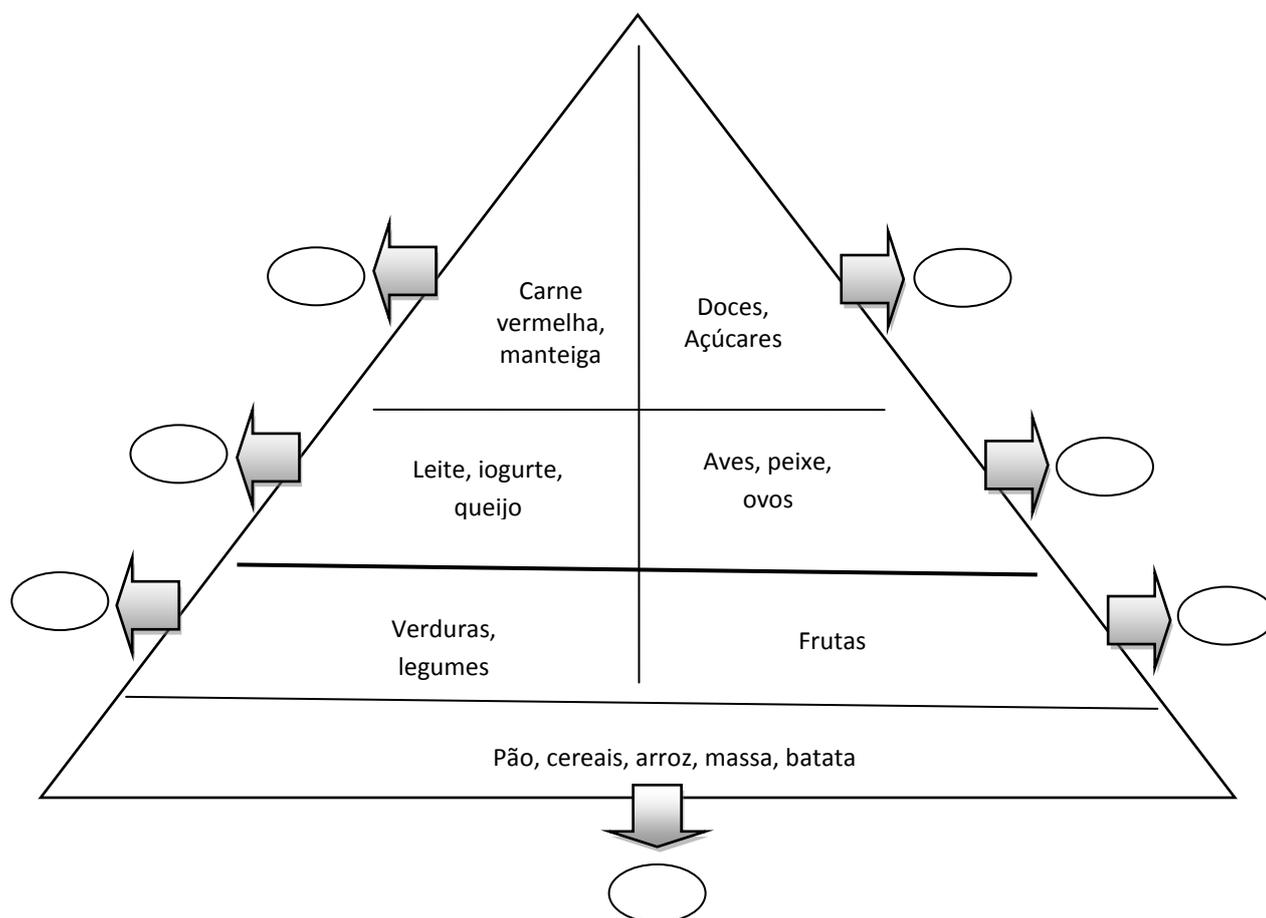
Idade:	Anos	
Sexo:	Homem <input type="checkbox"/> (1)	Mulher <input type="checkbox"/> (2)
Nível de escolaridade:	Não sabe ler e escrever <input type="checkbox"/> (1)	12º ano ou 7º ano antigo <input type="checkbox"/> (4)
	Sabe ler e escrever <input type="checkbox"/> (2)	9º ano ou 4ª classe (ensino obrigatório) <input type="checkbox"/> (3)
		Ensino superior <input type="checkbox"/> (5)
Atividade em que ocupa a quase totalidade do tempo e/ou em que ganha quase todo o dinheiro mensal:	Rural <input type="checkbox"/> (1)	Doméstica <input type="checkbox"/> (5)
	Comércio <input type="checkbox"/> (2)	Desempregado <input type="checkbox"/> (6)
	Indústria <input type="checkbox"/> (3)	Reformado <input type="checkbox"/> (7)
	Serviços <input type="checkbox"/> (4)	Estudante <input type="checkbox"/> (8)

GRUPO II – PADRÃO ALIMENTAR

1. Quantas refeições faz ao dia?

1 2 3 4 5 ou mais

2. Se consome em quantidade que considera suficiente os alimentos abaixo referidos, assinale com (+) nos círculos da pirâmide dos alimentos.



GRUPO III – EXERCÍCIO FÍSICO PRATICADO

1. **Pratica algum tipo de exercício físico regular? (é considerado exercício físico regular, quando é praticado 3 ou mais vezes por semana durante pelo menos 30 minutos acumulados durante o dia)**

Sim (1)

Não (2)

→ O inquérito terminou para si.

2. **Em caso afirmativo, que tipo de exercício físico?**

Ginásio (1)

Fisioterapia (2)

Natação (3)

Caminhada (4)

Dança (5)

Outra. Qual? (6) _____

3. **Quantos dias por semana? (coloque um círculo a volta)**

1 2 3 4 5 6 7

4. **Quantos minutos por dia? (coloque um círculo a volta)**

0-30

30-60

60 ou mais

5. **De acordo com a escala abaixo indicada (escala subjetiva de esforço de Borg), assinale no (com um x) a intensidade da sua atividade física.**

<input type="radio"/>	1	muito fácil
<input type="radio"/>	2	fácil
<input type="radio"/>	3	relativamente fácil
<input type="radio"/>	4	ligeiramente cansativo
<input type="radio"/>	5	cansativo
<input type="radio"/>	6	muito cansativo
<input type="radio"/>	7	exaustivo

adaptada

Obrigada pela sua colaboração!

GRUPO IV – INFORMAÇÃO MÉDICA DO UTENTE**1. Sexo:**Masculino Feminino **2. Idade:** _____ (anos)**3. Peso:** _____ (kg)**4. Altura:** _____ (cm)**5. Identificação por DCI e dosagem:**

Atorvastatina	10mg	<input type="checkbox"/>	20mg	<input type="checkbox"/>	40mg	<input type="checkbox"/>	80mg	<input type="checkbox"/>
Fluvastatina	20mg	<input type="checkbox"/>	40mg	<input type="checkbox"/>	80mg	<input type="checkbox"/>		
Lovastatina	20mg	<input type="checkbox"/>	40mg	<input type="checkbox"/>				
Pitavastatina	1mg	<input type="checkbox"/>	2mg	<input type="checkbox"/>	4mg	<input type="checkbox"/>		
Pravastatina	10mg	<input type="checkbox"/>	20mg	<input type="checkbox"/>	40mg	<input type="checkbox"/>		
Rosuvastatina	5mg	<input type="checkbox"/>	10mg	<input type="checkbox"/>	20mg	<input type="checkbox"/>		
Sinvastatina	10mg	<input type="checkbox"/>	20mg	<input type="checkbox"/>	40mg	<input type="checkbox"/>		

6. Houve aumento da creatinofosfoquinase (CPK) após o início da medicação?Não Sim **7. Para além da hipercolesterolemia foi-lhe diagnosticado(a) outra(s) doença(s)?**Não Sim Se sim, qual(ais)? _____**8. Além da estatina toma outra medicação?**Não Sim Se sim, qual(ais)? _____

Anexo b) – Consentimento informado referente ao Questionário: “Estatinas, miopatia e exercício físico”

FORMULÁRIO DE INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO INFORMADO

PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO: “Estatinas, miopatia e exercício físico”

INVESTIGADOR COORDENADOR: Carlos Alberto Fontes Ribeiro – 9199475585 –
cribeiro@fmed.uc.pt

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Roberta Natasa Blaj, Rua António José de Almeida 206, 3000 Coimbra,
917938220

NOME: _____

É convidado(a) a participar voluntariamente neste estudo porque o sucesso deste trabalho depende da sua cooperação.

Este procedimento é designado consentimento informado e descreve a finalidade do estudo, os procedimentos, os possíveis benefícios e riscos. A sua participação poderá contribuir para melhorar o conhecimento sobre um dos efeitos adversos mais comuns das estatinas bem como a influência do exercício físico intenso no desenvolvimento da miotoxicidade, aquando da toma simultânea destes hipolipemiantes.

O Investigador irá esclarecer qualquer dúvida que tenha sobre o termo de consentimento e também alguma palavra ou informação que possa não entender. Depois de compreender o estudo e de não ter qualquer dúvida acerca do mesmo, deverá tomar a decisão de participar ou não. Caso queira participar, ser-lhe-á solicitado que assine e date este formulário. Após a sua assinatura e a do Investigador, ser-lhe-á entregue uma cópia.

1. INFORMAÇÃO GERAL E OBJECTIVOS DO ESTUDO

Este estudo irá decorrer no Centro de Saúde de Eiras, Coimbra. O objectivo deste estudo experimental é verificar se o sexo e a idade dos indivíduos condicionam a escolha da estatina; objectivar se os indivíduos que tomam estatinas têm um padrão alimentar diferente e determinar se a escolha da estatina limita o exercício físico aeróbio regular e se este aumenta os níveis da CPK nos pacientes que tomam estatinas;

2. PROCEDIMENTOS E CONDUÇÃO DO ESTUDO

2.1. Procedimentos

Após a consulta, os utentes serão seriados e encaminhados para um gabinete médico do Centro de Saúde, onde eu (o investigador principal) me irei encontrar, para o preenchimento da 1ª parte do inquérito. De seguida, o utente irá dirigir-se de novo ao respetivo médico com a 2ª parte do inquérito, sendo esta preenchida pelo profissional de saúde com base no historial do utente que se encontrava gravado no sistema informático.

3. POTENCIAIS BENEFÍCIOS

Esta investigação será benéfica para caracterizar melhor o perfil de segurança das estatinas no que diz respeito a miopatia. Para além disso, irá auxiliar os profissionais de saúde relativamente ao melhor aconselhamento a darem aos utentes, no que diz respeito a intensidade do exercício físico aquando da toma simultânea de estatinas.

4. NOVAS INFORMAÇÕES

Ser-lhe-á dado conhecimento de qualquer nova informação que possa ser relevante para a sua condição ou que possa influenciar a sua vontade de continuar a participar no estudo.

5. CONFIDENCIALIDADE

Os seus registos manter-se-ão confidenciais de acordo com os regulamentos e leis aplicáveis. Se os resultados deste estudo forem publicados a sua identidade manter-se-á confidencial. Ao assinar este Consentimento Informado autoriza este acesso condicionado e restrito. Pode ainda em qualquer altura exercer o seu direito de acesso à informação. Pode ter também acesso à sua informação médica directamente ou através do seu médico neste estudo. Tem também o direito de se opor à transmissão de dados que sejam cobertos pela confidencialidade profissional. Ao assinar este termo de consentimento informado, permite que as suas informações médicas neste estudo sejam verificadas, processadas e relatadas conforme for necessário para finalidades científicas legítimas.

Confidencialidade e tratamento de dados pessoais

Os dados pessoais dos participantes no estudo, incluindo a informação médica ou de saúde recolhida ou criada como parte do estudo, (tais como registos médicos ou resultados de testes), serão utilizados para condução do estudo, designadamente para fins de investigação científica e farmacológica relacionada com o medicamento ou com a patologia em estudo. Ao dar o seu consentimento à participação no estudo, a informação a si respeitante, designadamente a informação clínica, será utilizada da seguinte forma:

1. O investigador envolvido no estudo recolherá e utilizará os seus dados pessoais para as finalidades acima descritas.
2. A sua identidade não será revelada em quaisquer relatórios ou publicações resultantes deste estudo.
3. Todas as pessoas ou entidades com acesso aos seus dados pessoais estão sujeitas a sigilo profissional.
4. Nos termos da lei, tem o direito de, através de um dos médicos envolvidos no estudo, solicitar o acesso aos dados que lhe digam respeito, bem como de solicitar a rectificação dos seus dados de identificação.
5. Tem ainda o direito de retirar este consentimento em qualquer altura através da notificação ao investigador, o que implicará que deixe de participar no estudo. No entanto, os dados recolhidos ou criados como parte do estudo até essa altura que não o(a) identifiquem poderão continuar a ser utilizados para o propósito de estudo, nomeadamente para manter a integridade científica do estudo, e a sua informação médica não será removida do arquivo do estudo.
6. Se não der o seu consentimento, assinando este documento, não poderá participar neste estudo. Se o consentimento agora prestado não for retirado e até que o faça, este será válido e manter-se-á em vigor.

6. COMPENSAÇÃO

Este estudo é da iniciativa do investigador e, por isso, solicita-se a sua participação sem uma compensação financeira para a sua execução.

Se tiver questões sobre este estudo deve contactar:

ROBERTA BLAJ, RUA ANTÓNIO JOSÉ DE ALMEIDA 206 COIMBRA, 917938220

**NÃO ASSINE ESTE FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO A MENOS QUE
TENHA TIDO A OPORTUNIDADE DE PERGUNTAR E TER RECEBIDO
RESPOSTAS SATISFATÓRIAS A TODAS AS SUAS PERGUNTAS.**

CONSENTIMENTO INFORMADO

De acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial e suas actualizações:

1. Declaro ter lido este formulário e aceito de forma voluntária participar neste estudo.
2. Fui devidamente informado(a) da natureza, objectivos, riscos, duração provável do estudo, bem como do que é esperado da minha parte.
3. Tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o estudo e percebi as respostas e as informações que me foram dadas.

A qualquer momento posso fazer mais perguntas ao médico responsável do estudo. Durante o estudo e sempre que quiser, posso receber informação sobre o seu desenvolvimento. O médico responsável dará toda a informação importante que surja durante o estudo que possa alterar a minha vontade de continuar a participar.

4. Aceito que utilizem a informação relativa à minha história clínica e os meus tratamentos no estrito respeito do segredo médico e anonimato. Os meus dados serão mantidos estritamente confidenciais.
5. Aceito seguir todas as instruções que me forem dadas durante o estudo. Aceito em colaborar com o médico e informá-lo(a) imediatamente das alterações do meu

estado de saúde e bem-estar e de todos os sintomas inesperados e não usuais que ocorram.

6. Autorizo o uso dos resultados do estudo para fins exclusivamente científicos e, em particular, aceito que esses resultados sejam divulgados às autoridades sanitárias competentes.
7. Tenho conhecimento que sou livre de desistir do estudo a qualquer momento, sem ter de justificar a minha decisão e sem comprometer a qualidade dos meus cuidados médicos. Eu tenho conhecimento que o médico tem o direito de decidir sobre a minha saída prematura do estudo e que me informará da causa da mesma.

Nome do

Participante _____

Assinatura : _____

Data: _____/_____/____

Confirmo que expliquei ao participante acima mencionado a natureza, os objectivos e os potenciais riscos do estudo acima mencionado.

Nome do

Investigador: _____

Assinatura: _____

Data: _____/_____/____

Anexo c) – Consentimento informado referente a Investigação com Medicamento

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se considerar que algo está incorrecto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações.

Projeto de investigação: “Estatinas, miopatia e exercício físico”

Investigador coordenador: Carlos Fontes Ribeiro -9199475585 – cribeiro@fmed.uc.pt

Investigador principal: Roberta Natasa Blaj- 917938220- Roberta_1989@hotmail.com

- Fui informado(a) de que o estudo de investigação acima mencionado se destina a avaliar a influência do exercício físico aquando da toma simultânea de estatinas na eventual miopatia associada à toma destes hipolipemiantes, apesar de tal reacção adversa poder surgir com uma frequência inferior a 3% segundo os estudos do medicamento.
- Sei que estão previstas três sessões de exercício físico em tapete rolante, separadas por pelo menos uma semana, sendo feita uma colheita de sangue antes do exercício e outra depois, para determinar a concentração de creatina cinase.
- Sei que numa das sessões de exercício físico está prevista a toma simultânea de 2 comprimidos de atorvastatina 40mg duas horas antes da realização de exercício físico em tapete rolante e a outra envolve a toma de 2 comprimidos de atorvastatina 40mg durante 15 dias antes da prática do exercício físico.
- Durante a realização da prova física sei que serei acompanhado(a) por um médico.
- Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.
- Sei que posso interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto.

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura,

recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar no estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo/a investigador/a.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Data: __/__/_____

Nome do investigador: _____

Assinatura: _____

Data: __/__/_____

ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO POR 2 PÁGINAS E É FEITO EM DUPLICADO:
UMA VIA PARA O/A INVESTIGADOR/A, OUTRA PARA A PESSOA QUE CONSENTE

Anexo d) – Protocolo experimental para a Investigação com Medicamento

Protocolo experimental

- O principal objetivo deste protocolo experimental é objectivar a influência do exercício físico, moderado e intenso, com e sem Atorvastatina 80mg, nos níveis sanguíneos da CPK.

Material

Com esse intuito, será utilizada uma amostra de 6 indivíduos (3 homens e 3 mulheres); 192 comprimidos de 40 mg de atorvastatina e 3 tapetes rolantes no Ginásio Fisicamente em São Martinho do Bispo, Coimbra.

Procedimentos

- A investigação será dividida em duas partes, sendo a primeira parte composta por duas sessões. A primeira parte da investigação engloba os dias 28/04/2014 e 5/05/2014 e a segunda parte o dia 20/05/2014.

- Na primeira sessão, no dia 28/04/2014, 3 dos 6 indivíduos tomaram 2 comprimidos de atorvastatina 40mg (2 horas antes da realização do exercício), não o tomando outros 3 indivíduos, e no dia 5/05/2014 o processo será inverso, ou seja, apenas será administrada a estatina aos indivíduos que não a tomaram na semana anterior, excluindo deste modo qualquer tipo de enviesamento.

- A investigação é iniciada com uma colheita sanguínea tanto aos indivíduos que tomaram atorvastatina como aos que não tomaram, com o intuito de posteriormente se dosear a CPK. De seguida, os 6 indivíduos irão realizar exercício físico moderado que consiste numa corrida em tapete rolante com um gasto calórico de cerca de 250 kcal. O procedimento é iniciado com 5 minutos de aquecimento a uma velocidade de 5km/h e terminado com 2 minutos de arrefecimento a uma velocidade de 2km/h. Entre estes dois períodos prevê-se uma corrida de cerca de 15 minutos (5 minutos a uma velocidade de 10km/h; 5 minutos a uma velocidade de 5km/h e os últimos 5 minutos a uma velocidade de 10km/h) com uma inclinação de 5°.

- 30 minutos após a realização da atividade física proceder-se-á a uma nova colheita sanguínea para doseamento da CPK.

➤ Na segunda parte da investigação, os 6 indivíduos irão iniciar no dia 6/05/2014 a toma diária de 2 comprimidos de atorvastatina 40mg durante 15 dias.

➤ Findo esse período, irão realizar exercício físico intenso que consiste também numa corrida em tapete rolante, no entanto, com características diferentes, permitindo deste modo um maior gasto calórico. À semelhança da primeira parte da investigação, irá proceder-se uma colheita sanguínea antes e 30 minutos após a corrida para posteriormente se dosear a CPK.

➤ O procedimento é iniciado com 5 minutos de aquecimento a uma velocidade de 5km/h e terminado com 2 minutos de arrefecimento a uma velocidade de 2km/h. Entre estes dois períodos prevê-se uma corrida de cerca de 30 minutos (10 minutos a uma velocidade de 10km/h; 10 minutos a uma velocidade de 5km/h e os últimos 10 minutos a uma velocidade de 10km/h) com uma inclinação de 5°.