

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

ASSOCIAÇÃO ENTRE MIOPATIA INDUZIDA POR ESTATINAS E EXERCÍCIO FÍSICO

FERNANDA SEIMETZ BROGLIATTO

FLORIANÓPOLIS – SC

2011

FERNANDA SEIMETZ BROGLIATTO

ASSOCIAÇÃO ENTRE MIOPATIA INDUZIDA POR ESTATINAS E EXERCÍCIO FÍSICO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Rogério Tonussi

Co-orientador: Prof. Dr. Jamil Assreuy

**FLORIANÓPOLIS – SC
2011**

FICHA CATALOGRÁFICA

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela minha existência e oportunidades para alcançar meus objetivos.

Ao meu pai João pelo apoio que sempre me dá; à minha mãe Marlene e aos meus irmãos Gustavo, Gabriela, Ana Júlia e Catharina por fazerem parte da minha vida.

Ao meu marido Délson por estar sempre ao meu lado em todas as horas, me apoiando em todos os meus objetivos e às minhas filhas Natália e Helena pelo carinho.

Aos professores Carlos Rogério Tonussi e Jamil Assreuy pela orientação e paciência. Agradeço também pelo aprendizado e confiança.

Aos meus colegas e amigos do Mestrado Profissional de Farmacologia, pelo companheirismo e momentos alegres.

Aos professores do Mestrado por todo o conhecimento proporcionado.

Enfim, a todas as pessoas que, de alguma maneira me apoiaram nesta etapa da minha vida.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas que amo e
que me apoiaram.

Meus pais: João e Marlene

Meu marido: Délson

Minhas filhas: Natália e Helena

RESUMO: Introdução: Ainda permanece pouco entendido se a associação entre exercício e estatina é condição potencial que induz à miopatia. Objetivo: Realizar um levantamento bibliográfico sobre a associação entre a miopatia induzida pelo uso de estatinas nas dislipidemias, e a prática de exercícios físicos. Desenvolvimento: Apesar das controvérsias, há várias hipóteses que tentam explicar o desenvolvimento de miopatias induzidas pela estatina. A apoptose é a teoria mais citada pelos autores, embora os mecanismos pelos quais a apoptose ocorra ainda não sejam totalmente compreendidos. Contudo, sugere-se que o comprometimento de outros subprodutos do mevalonato diferentes do esqualeno, que forma o colesterol, tais como aqueles envolvidos com a prenilação que altera as proteínas regulatórias como as guanosina trifosfato (GTPases), da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), e ubiquinona, estejam relacionados com a miopatia induzida por estatina. Os estudos que investigaram a relação entre exercícios e miopatia induzida pela estatina são ainda menos conclusivos, com algum indício que o primeiro potencializou os efeitos deletérios das estatinas. Boa parte dos estudos investigou o efeito agudo do exercício com características excêntricas e observaram aumento da creatina quinase (CK), que é um dos possíveis indicadores de miopatia. Contudo, o exercício excêntrico, por si só, também gera aumento de CK. Conclusão: Ainda não há consenso sobre a relação entre exercícios e estatina, e o uso de marcadores de dano muscular mais específicos do que os marcadores enzimáticos atuais poderiam auxiliar a discriminação entre os danos produzidos pelo exercício, daqueles provocados pelas estatinas.

Palavras-chave: Estatina; exercício; miopatia; reabilitação cardíaca.

ABSTRACT: Introduction: It remains poorly understood whether the association between exercise and statin is potential condition that induces myopathy. **Objective:** To review the literature on the association between myopathy induced by the use of statins for lipid control scenario and physical exercise. **Development:** Despite the controversies, there are several hypotheses that attempt to explain the development of statin-induced myopathies. The apoptosis is the theory most often cited by the authors, although the mechanisms by which apoptosis occurs is still not fully understood. However, it is suggested that the involvement of other by-products of mevalonate than the esqualene how cholesterol, such as those involved in prenylation amending regulatory proteins such as Guanosine Triphosphate (GT Pases) of the Mitogen-activated Protein kinase (MAPK), and Ubiquinone, are related to statin-induced myopathy. Studies investigating the relationship between exercise and statin-induced myopathy are even less conclusive, with some evidence that first potentiates the deleterious effects of statins. Most of the studies investigated the acute effect of exercise with eccentric characteristics and observed an increase in creatine kinase (CK), which is one of the possible indicators of myopathy. However, eccentric exercise, by itself, also generates an increase in CK. **Conclusion:** There is still no consensus on the relationship between exercise and statins, and the use of markers of muscle damage that the more specific enzyme markers could help to discriminate between damage caused by the exercise of those caused by statins.

Key-words: Statin, exercise, myopathy, cardiac rehabilitation

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Esquema resumido das vias do mevalonato.....	18
FIGURA 2 – Estrutura química das estatinas.....	21
FIGURA 3 – Via da mitocôndria na produção de apoptose.....	26
FIGURA 4 – Vias potenciais da exacerbação da miopatia induzida pela estatina associadas ao exercício.....	26

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Doses dos fibratos disponíveis e efeito sobre HDL-C e TG.....	
TABELA 2 - Doses das estatinas e efeitos sobre o LDL-C.....	
TABELA 3 - Características farmacocinéticas das estatinas.....	
TABELA 4 - Relatos de rabdomiólie associados com estatinas.....	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCV	Doença Cardiovascular
EUA	Estados Unidos da América
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
AVE	Acidente vascular encefálico
RCEE	Reabilitação cardíaca com ênfase em exercício
RCA	Reabilitação cardíaca abrangente
HMG COA	Hidroxi-metilglutaril-coenzima A
Rho	Proteína geramilgeranilada
Rãs	Proteína farnesilada
COQ 10	Coenzima Q10
CK	Creatina quinase
FDA	Food and Drug Administration
LSN	Limite superior considerado normal
Tnf- α	Fator de necrose tumoral alfa
Ca ²⁺	Cálcio
BCL-2	Proteínas BCL-2
DNA	Ácido desoxirribonucléico
GTPases	Guanosina trifosfato
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
TE	Treinamento excêntrico
TC	Treinamento concêntrico
Tnl	Troponina cardíaca I Circulante

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcento
>	Maior
<	Menor
mg	Miligramas
Kg	Quilos
U/L	Unidade por litro
m/s	Metros por segundo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	09
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo Geral.....	12
2.2 Objetivos Específicos.....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Aterosclerose e Hipercolesterolemia	13
2.2 Dislipidemia e seu tratamento.....	14
2.3 Tratamento não farmacológico nas dislipidemias: reabilitação física no 16 paciente cardiovascular.....	
2.4 Tratamento farmacológico nas dislipidemias: estatinas.....	17
2.5 Evidências sobre a associação entre o uso de estatinas, prática de 23 exercícios físicos e miopatias.....	
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem-se na principal causa de morte em todo o mundo. Os EUA possuem um dos mais altos índices de mortes por DCV, sendo que a doença coronariana ocupa o primeiro lugar, o acidente vascular cerebral o segundo, e, juntas, correspondem a três quartos de todas as mortes por doença cardiovascular naquele país (ASSIS, 2001).

O excesso de peso e as dislipidemias são fatores predisponentes das doenças cardiovasculares e, no Brasil, tais doenças são classificadas como a principal causa de morbimortalidade. As dislipidemias são identificadas quando se observa alterações no perfil lipídico, que pode envolver aumento plasmático nas concentrações dos ácidos graxos livres, dos triglicerídeos, do colesterol total, do colesterol com lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), bem como redução da concentração do colesterol com lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) (CARVALHO et al., 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

A dislipidemia, em especial a hipercolesterolemia, apresenta grande associação com aterosclerose. Esta última, por sua vez, é responsável por grande parte dos óbitos decorrentes de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico. Por isso, a rapidez na redução das dislipidemias é mandatória e o tratamento dessa condição clínica leva em conta uma série de medidas terapêuticas não farmacológicas (reeducação alimentar, exercício físico e mudanças de hábitos de vida) e farmacológicas por meio de drogas que combatem a hipercolesterolemia. Contudo, o tratamento farmacológico é de alto custo e pode apresentar efeitos colaterais (GONÇALVES et al., 2006).

Incentivar um estilo de vida fisicamente mais ativo, pela prática regular de exercícios físicos, é sabidamente uma medida importante e capaz de promover efeitos benéficos na saúde física e mental, bem como contribuir para a prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares e outras tantas doenças crônicas. Porém, há a crença de que modificar o estilo de vida das pessoas é algo difícil tanto de ser obtido quanto de ser sustentado na população e, conseqüentemente, o uso de drogas, especialmente as estatinas quando se objetiva a normalização do perfil lipídico, se torna uma ação terapêutica simples e fácil para a maioria dos indivíduos e provê um efeito benéfico, sem a necessidade de promover mudanças no estilo de vida (MASCITELLI; PEZZETTA, 2009).

Apesar do caráter multi e interdisciplinar da abordagem não farmacológica, a reabilitação cardíaca, que enfatiza a prática de exercícios físicos, tem grande destaque. A reabilitação cardíaca é, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o conjunto de medidas que permitem ao portador de cardiopatia, as melhores condições física, mental e social, de forma que estes possam, por seus próprios méritos, reconquistar espaço na sociedade e levar uma vida produtiva e ativa o mais independente possível. Os programas de reabilitação cardíaca, então, se desenvolveram com o objetivo de resgatar aqueles indivíduos vitimados por doenças cardiovasculares incentivando-os ao retorno de suas atividades diárias habituais, com ênfase na prática de exercícios físicos, acompanhada por ações educacionais direcionadas à promoção de hábitos de vida (GUIMARÃES et al., 2005).

Em relação ao tratamento farmacológico, as estatinas pertencem ao grupo de fármacos mais potente e eficaz para redução do cenário lipídico em portadores de hipercolesterolemia, em especial o do LDL-colesterol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Apesar das estatinas serem reconhecidamente o tratamento de escolha para o controle lipídico, e seu uso ser considerado relativamente seguro e com poucos efeitos colaterais, relatos de miopatia induzida pelo uso de estatinas aparecem como o efeito indesejado mais comum e preocupante entre os pacientes que utilizam frequentemente esse grupo de drogas. Os sintomas podem variar desde fadiga, fraqueza e desconforto até sintomas de dor associada à rabdomiólise - síndrome causada por danos na musculatura esquelética que resulta em extravasamento para o plasma do conteúdo de células musculares (mioglobina, potássio, fosfato, dentre outras) que pode ser fatal e, para a qual, o único tratamento existente é a descontinuação da terapia medicamentosa (DIRKS; JONES, 2006).

Os mecanismos pelos quais as estatinas induzem à miopatia ainda são pobremente entendidos. Contudo, suspeita-se que a prática de exercícios físicos possa aumentar a probabilidade daqueles pacientes que usam as estatinas desenvolverem miopatias (DIRKS; JONES, 2006).

Considerando que as estatinas se caracterizam como o principal recurso farmacológico para o tratamento das dislipidemias, quadro usualmente presente em portadores de cardiopatias; que a reabilitação cardíaca, uma das principais metas não farmacológicas, incentiva os cardiopatas a praticarem exercícios físicos; e a dúvida quanto à possibilidade do exercício físico potencializar os efeitos colaterais dessas drogas, ligados ao músculo esquelético, torna-se relevante saber se a literatura existente fornece subsídios teóricos para se aceitar ou refutar a associação entre exercícios físicos e miopatias induzidas pelas estatinas.

Assim, o objetivo deste estudo foi o de realizar um levantamento bibliográfico sobre a associação entre miopatias induzidas pelo uso de estatinas para controle do cenário lipídico e a prática de exercícios físicos.

Este estudo se caracterizou como revisão de literatura. Realizou-se um levantamento bibliográfico no período entre 2000 a 2011 nas bases de dados eletrônicas Capes, Lilacs, Pubmed e Scielo, de artigos, escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, listados com os seguintes descritores em inglês (statin, exercise, myopathy, cardiac rehabilitation) e seus correspondentes em português (estatina, exercício, miopatia, reabilitação cardíaca); bem como artigos e livros relacionados ao tema citados nas referências bibliográficas daqueles previamente selecionados.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a associação entre miopatias induzidas pelas estatinas para o controle do cenário lipídico e a prática de exercícios físicos.

2.2 Objetivos específicos

- . Realizar um levantamento bibliográfico através de bases científicas;
- . Apresentar os estudos mais relevantes sobre o presente tema;
- . Identificar a relação existente entre a miopatia induzida pelo uso de estatinas e exercícios físicos.

REVISÃO DE LITERATURA

2.3 Aterosclerose e hipercolesterolemia

A aterosclerose é uma afecção que acomete artérias de grande e médio calibre, caracterizada por lesões com aspecto de placas (ateromas), e está intimamente ligada à hipercolesterolemia. Segundo sua fase evolutiva, pode se observar: a) estrias gordurosas nos estágios mais precoces, que são formações planas sem repercussões clínicas; b) placas fibrolipídicas, caracterizadas por formações elevadas, na superfície da íntima, potencialmente capazes de determinar manifestações clínicas em função de sua magnitude e de complicações, como fissuras, roturas, hemorragias, trombos, calcificações e necrose. Estas, ainda, têm consistência e resistência variáveis em função das proporções dos seus componentes, classificadas como placas instáveis (altas concentrações de gordura revestida por uma camada fibrosa fina), altamente sujeitas a roturas e fissura, e placas estáveis (componente fibroso é predominante), com excepcional risco de complicação (GIANNINI, 1998).

Estudos epidemiológicos longitudinais têm demonstrado que existe uma correlação direta entre os níveis de colesterol plasmático e triglicérides e o aumento de doenças cardiovasculares. Essa correlação depende, particularmente, da concentração das lipoproteínas (notadamente LDL e HDL) que transportam o colesterol na corrente sanguínea. Os mecanismos pelos quais as diversas lipoproteínas se relacionam com as doenças cardiovasculares são complexos, envolvendo a formação de células espumosas, resposta inflamatória, alterações plaquetárias, alterações do endotélio e formação de placas ateroscleróticas. Entre os fatores de risco envolvidos neste processo têm-se as dislipidemias, o diabetes, a hipertensão arterial, o tabagismo e concentrações elevadas de homocisteína (CASTRO, 2004).

A inflamação desempenha papel chave na patogênese aterosclerótica, reconhecida, principalmente, pela mensuração de marcadores inflamatórios associados a esta afecção. Além do mais, há evidências da associação entre hipercolesterolemia e inflamação. Contrariamente, o exercício físico associa-se negativamente com a inflamação (ROSS, 1999; RIDKER et al., 2008, MCGILLICUDDY et al., 2009; METRIKAT et al., 2009).

Redução da inflamação na hipercolesterolemia pode, dessa forma, ser uma terapêutica adequada para prevenir doenças cardiovasculares. Tanto o exercício físico quanto o uso de estatinas tem sido reconhecidos como agentes terapêuticos capazes de prevenir a aterosclerose e,

consequentemente, diminuir os riscos de doenças cardiovasculares (PASTERNAK et al., 2002; FAGHERAZZ; DIAS; BORLON, 2008; METRIKAT et al., 2009).

A diminuição dos níveis de colesterol total é capaz de diminuir os riscos de acidente vascular encefálico (AVE) entre 24 a 29% em pacientes com doenças cardiovasculares, embora a razão do colesterol total/HDL tenha maior valor prognóstico em pacientes com idade superior a 65 anos (SANTOS; SILVA, 2010)

2.4 Dislipidemia e seu tratamento

As dislipidemias constituem fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, considerada uma das primeiras causas de morte nos países desenvolvidos e no Brasil. Em toda situação de hipercolesterolemia é conveniente avaliar o risco cardiovascular global do paciente para poder se fixar metas terapêuticas (FERNANDEZ; CALVO, 2006; BARTER; GINSBERG, 2008).

As dislipidemias são caracterizadas pelo distúrbio do metabolismo lipídico, com repercussões sobre os níveis de lipoproteínas na circulação sanguínea, bem como sobre as concentrações de seus diferentes componentes (FAGHERAZZ; DIAS; BORLON, 2008).

As dislipidemias podem ser classificadas, do ponto de vista laboratorial, em hipercolesterolemia isolada (aumento do colesterol total e/ou da fração LDL-colesterol), hipertrigliceridemia isolada (aumento dos triacilgliceróis), hiperlipidemia mista (aumento do colesterol total e dos triacilgliceróis) e diminuição isolada do HDL-colesterol ou associada ao aumento dos triacilgliceróis ou LDL-colesterol³. Os valores de referência para o diagnóstico de dislipidemias em adultos são: colesterol total ≥ 240 mg/dL (alto), 200-239mg/dL (limítrofe); LDL-colesterol ≥ 190 mg/dL (muito alto); 160-189mg/dL (alto); 130-159mg/dL (limítrofe); HDL-colesterol < 40 mg/dL (baixo); triacil-gliceróis ≥ 500 mg/dL (muito alto), 200-499mg/dL (alto) e 150-200mg/dL (limítrofe). A doença cardíaca coronariana é rara em sociedades com concentrações plasmáticas de colesterol total abaixo de 180mg/dL. Uma meta-análise realizada recentemente relatou que, para cada redução de 10% de colesterol plasmático, o risco de mortalidade por doença cardiovascular pode ser reduzido em 15% e o risco total de mortalidade em 11%.

Além das dislipidemias, há indícios de que níveis elevados de lipoproteína (a), homocisteína e proteína C reativa estão associadas com maior risco de doenças cardiovasculares, o que permite classificá-los como possíveis marcadores de risco. A lipoproteína (a) é rica em colesterol e semelhante à lipoproteína LDL e atua na inibição da fibrinólise e da síntese de plasmina, o que lhe confere uma propriedade pró-aterogênica. A homocisteína é um aminoácido derivado do metabolismo da metionina e sua elevação tem sido associada à disfunção do endotélio, trombose e maior gravidade da aterosclerose. Entretanto, ainda não há consenso quanto a eficácia em reduzir-se a concentração dessas substâncias para reduzir-se o risco de desenvolvimento das doenças citadas; portanto, mais estudos são necessários para elucidar o papel dessas substâncias no processo aterosclerótico.

A proteína C reativa é um marcador da inflamação; sua concentração sanguínea acima de 1,9mg/dL, também tem sido associada a um alto risco de doença cardiovascular, uma vez que um processo inflamatório crônico está envolvido na aterosclerose. Entre as estratégias de prevenção primária das doenças cardiovasculares destacam-se as mudanças no estilo de vida, entre elas, a redução na ingestão de gordura saturada, controle do peso corporal e prática de atividade física. Estas mudanças são enfatizadas em todos os níveis de risco (baixo médio e alto risco) (CASTRO, 2004).

Existem diferentes classes de medicamentos utilizadas para diminuir os níveis de colesterol. Resinas de troca, como a colestiramina (única disponível no Brasil), são fármacos que reduzem a absorção intestinal de sais biliares e, conseqüentemente, de colesterol. A ezetimiba é um inibidor de absorção de colesterol que atua na borda em escova de células intestinais inibindo a ação da proteína transportadora de colesterol. Porém, o grupo de fármacos mais usualmente recomendado para o tratamento farmacológico das dislipidemias é o das estatinas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Resinas de troca

São fármacos que reduzem a absorção intestinal de sais biliares e, conseqüentemente, de colesterol. Com a redução da absorção, reduz-se o colesterol intracelular no hepatócito e, por este motivo, aumenta-se o número de receptores de LDL e a síntese de colesterol. O efeito sobre a colesterolemia é variável, reduzindo em média 20% dos valores basais de LDL-C. Esse efeito é potencializado pelo uso concomitante de estatinas. Ocasionalmente pode promover pequena elevação do HDL-C. A colestiramina, no estudo "Lipid Research Clinics", diminuiu a incidência de infarto do

miocárdio em 19%. Portanto, a colestiramina pode ser usada como adjuvante às estatinas no tratamento das hipercolesterolemias graves, podendo também ser utilizada em crianças, sendo a única liberada para mulheres no período reprodutivo sem método anticoncepcional efetivo (recomendação classe IIa, nível de evidência A).

A colestiramina (único inibidor disponível no Brasil) é apresentada em envelopes de 4 g. A posologia inicial é de 4 g ao dia, podendo-se atingir no máximo 24 g/dia. Posologias superiores a 16 g/dia são dificilmente toleradas. A apresentação na forma "light" pode melhorar sua tolerância, mas contém fenilalanina, o que restringe seu uso em portadores de fenilcetonúria. Os principais efeitos colaterais relacionam-se ao aparelho digestivo, por interferir na motilidade intestinal: obstipação (particularmente em idosos), plenitude gástrica, náuseas e meteorismo, além de exacerbação de hemorroidas preexistentes. Raramente, pode ocorrer obstrução intestinal e acidose hiperclorêmica em idosos e crianças, respectivamente. Diminui eventualmente a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, K, E) e de ácido fólico. Suplementação desses elementos a crianças, ou eventualmente a adultos, pode ser necessária. Entre os efeitos bioquímicos, verifica-se eventualmente aumento das triglicérides, secundário ao estímulo à síntese hepática de VLDL. Como consequência, seu uso deve ser evitado na hipertrigliceridemia, particularmente se houver níveis acima de 400mg/dL. Qualquer medicamento concomitante deve ser utilizado 1 hora antes ou 4 horas depois da administração das resinas.

Medicamentos que atuam predominantemente nos TG

No tratamento da hipertrigliceridemia isolada são prioritariamente indicados os fibratos e, em segundo lugar, o ácido nicotínico ou a associação de ambos. Pode-se ainda utilizar nesta dislipidemia, o ácido graxo ômega-3 isoladamente ou em associação com os fármacos. Na hiperlipidemia mista, o nível de triglicérides deverá orientar como o tratamento farmacológico será iniciado. Caso os níveis de TG estejam acima de 500 mg/dL, deve-se iniciar o tratamento com um fibrato, adicionando se necessário ácido nicotínico e/ou ômega-3. Nesta situação, a meta prioritária é a redução do risco de pancreatite. Após reavaliação, caso haja a necessidade de redução adicional da colesterolemia, pode-se adicionar uma estatina e/ou outros redutores da colesterolemia. Nestes casos, deve ser evitado o uso do genfibrozil em associações entre fibratos e estatinas. Caso os níveis de triglicérides estejam abaixo de 500 mg/dL, deve-se iniciar o tratamento com uma estatina isoladamente ou associada à ezetimiba, priorizando-se a meta de LDL-C ou Não-HDL-C.

Fibratos

São fármacos derivados do ácido fíbrico que agem estimulando os receptores nucleares denominados "receptores alfa ativados de proliferação dos peroxissomas" (PPAR- α). Esse estímulo leva a aumento da produção e ação da lipase lipoprotéica (LPL), responsável pela hidrólise intravascular dos TG, e redução da Apo CIII, responsável pela inibição da LPL. O estímulo do PPAR- α pelos fibratos também leva a maior síntese da Apo AI, e conseqüentemente, de HDL. Reduzem os níveis de triglicérides de 30 a 60%. No entanto, a redução será mais pronunciada quanto maior o valor basal da trigliceridemia. Aumentam o HDL-C de 7 a 11%. Sua ação sobre o LDL-C é variável, podendo diminuí-lo, não modificá-lo ou até aumentá-lo. Parecem ter efeitos pleiotrópicos, contudo, não se conhece a relevância clínica dos mesmos. O tratamento com genfibrozil reduziu a incidência de eventos cardiovasculares maiores e atenuou a progressão de aterosclerose em monoterapia.

Os fibratos são indicados no tratamento da hipertrigliceridemia endógena quando houver falha das medidas não farmacológicas. Quando os TG forem muito elevados (> 500 mg/dL) são recomendados inicialmente, junto com as medidas não farmacológicas (recomendação classe I, nível de evidência A). No tratamento da dislipidemia mista com predomínio de hipertrigliceridemia (recomendação classe IIa, nível de evidência C). As doses recomendadas encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Doses dos fibratos disponíveis e efeito sobre HDL-C e TG

Medicamento	Dose mg/dia	Δ HDL-C	Δ Triglicérides
Bezafibrato	400 a 600	+ 5 a 30%	- 15 a 55%
Ciprofibrato	100	+ 5 a 30%	- 15 a 45%
Etofibrato	500	+ 5 a 20%	- 10 a 30%
Fenofibrato	250	+ 5 a 30%	- 10 a 30%
Genfibrozil	600 a 1200	+ 5 a 30%	- 20 a 60%

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia

É infreqüente a ocorrência de efeitos colaterais graves durante tratamento com fibratos, levando à necessidade da interrupção do tratamento. Podem ocorrer: distúrbios gastrointestinais, mialgia, astenia, litíase biliar (mais comum com clofibrato), diminuição de libido, erupção cutânea, prurido, cefaléia, perturbação do sono. Raramente observa-se aumento de enzimas hepáticas e/ou CK, também de forma reversível com a interrupção do tratamento. Casos de rabdomiólise têm sido descritos com o uso da associação de estatinas com genfibrozil. Recomenda-se, por isso, evitar essa associação. Recomenda-se cautela nas seguintes condições clínicas: a) portadores de doença biliar; b) uso concomitante de anticoagulante oral, cuja posologia deve ser ajustada; c) pacientes com função renal diminuída; d) associação com estatinas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Normalizar o cenário lipídico não é tarefa fácil para muitos pacientes e exige uma combinação de intervenções. A combinação na terapia medicamentosa pode minimizar os problemas relacionados às altas doses de uma única droga, como é o caso das estatinas, mas também pode potencializar desvantagens, tais como interações medicamentosas, grandes quantidades de comprimidos a serem ingeridos e alto custo, e tudo isso favorece ao abandono do tratamento (GOLDBERG, 2007).

O uso da estatina reduz o LDL-colesterol em uma taxa que varia de 18% a 60%, dependendo da droga e dosagem, aumenta a concentração do HDL-colesterol por cerca de 2% a 15% e diminui a concentração dos triglicerídeos plasmáticos em torno de 7% a 30% (GOLDBERG, 2007). Outros estudos sugerem que nem sempre o uso monoterapêutico da estatina é capaz de reduzir as concentrações plasmáticas de LDL-colesterol para níveis recomendados de proteção a saúde, e a associação das estatinas com outros agentes terapêuticos pode ser mais eficiente, como com o Ômega-3 no tratamento das dislipidemias combinadas ou com o fibrato nas dislipidemias da síndrome metabólica (TURHAN; YETKIN, 2006; BARTER; GINSBERG, 2008). Entretanto, parece que a associação entre estatina e outras drogas resultam em efeitos indesejáveis e potencializam o aparecimento das miopatias (PASTERNAK et al., 2002).

Entre aqueles que sofreram alguma síndrome coronariana aguda, o uso de altas doses de estatina, iniciada logo após a instalação da doença, revelou maior capacidade protetora contra morte e eventos cardiovasculares mais graves do que as doses padrão (CANNON et al., 2004).

2.5 Tratamento não farmacológico nas dislipidemias: reabilitação física no paciente cardiovascular

A prática de exercício físico regular promove efeitos positivos na saúde, tanto no âmbito primário quanto secundário. No âmbito primário, para garantir uma boa saúde, o American College of Sports Medicine e o American Heart Association recomenda, para a prevenção de várias doenças, dentre elas especial destaque para as de etiologia cardiovascular, que indivíduos adultos incorporem, em sua rotina diária: um mínimo de 30 minutos de atividade física aeróbia de intensidade moderada cinco vezes por semana; ou 20 minutos de atividade física aeróbia de intensidade vigorosa três vezes por semana; ou ainda, uma combinação das duas atividades anteriormente citadas. Tais atividades aeróbias devem ser complementadas por exercícios contra-resistidos a fim de potencializar o desempenho muscular (HASKELL et al., 2007).

A atividade física regular constitui medida auxiliar para o controle das dislipidemias e tratamento da doença arterial coronária (grau de recomendação I, nível de evidência A). A prática de exercícios físicos aeróbios promove redução dos níveis plasmáticos de TG, aumento dos níveis de HDL-C, porém sem alterações significativas sobre as concentrações de LDL-C. Indivíduos com disfunção ventricular, em recuperação de eventos cardiovasculares ou cirurgias, ou mesmo aqueles

que apresentem sinais e sintomas com baixas ou moderadas cargas de esforço, devem ingressar em programas de reabilitação cardiovascular supervisionado, de preferência em equipe multidisciplinar.

Além da avaliação clínica, deve ser realizado um teste ergométrico ou teste cardio-respiratório em esforço (ergoespirometria) para determinação da capacidade física individual e da intensidade de treinamento a ser preconizada. O programa de treinamento físico, para a prevenção ou para a reabilitação, deve incluir exercícios aeróbios, tais como, caminhadas, corridas leves, ciclismo, natação. Os exercícios devem ser realizados de três a seis vezes por semana, em sessões de duração de 30 a 60 minutos. Nas atividades aeróbias, recomenda-se como intensidade a zona alvo situada entre 60 e 80% da frequência cardíaca máxima (FC mx), estimada em teste ergométrico. Na vigência de medicamentos que modifiquem a FC mx, como os betabloqueadores, a zona alvo permanecerá 60 a 80% da FC mx obtida no teste em vigência do tratamento. Quando estiver disponível avaliação ergoespirométrica, a zona alvo deverá ser definida pela FC situada entre o limiar anaeróbio (limiar 1) e o ponto de compensação respiratória (limiar 2).

Caso não seja possível estimar a FC mx em teste ergométrico convencional ou os limiares 1 e 2 na ergoespirometria, as atividades devem ser controladas pela escala subjetiva de esforço, devendo ser caracterizadas como leves ou moderadas. O componente aeróbio das sessões de condicionamento físico deve ser acompanhado por atividades de aquecimento, alongamento e desaquecimento. Exercícios de resistência muscular localizada podem ser utilizados, com sobrecargas de até 50% da força de contração voluntária máxima, porém como complemento ao treinamento aeróbio. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Já no âmbito secundário, a Sociedade Brasileira de Cardiologia, em documento que atualizou as normativas que orientam as condutas da reabilitação cardíaca, levando em conta uma visão mais abrangente e em consonância com a Organização Mundial de Saúde (OMS), classifica reabilitação como a integração de um conjunto de intervenções, de caráter não farmacológico, que proporciona melhores condições físicas, sociais e psicológicas aos portadores de doenças cardiovasculares, pulmonares e metabólicas (GUIMARÃES et al., 2006).

Tais diretrizes, fundamentadas sobre bases científicas e de comprovadas vantagens de ordem econômica, focam não apenas nos pacientes já portadores de doenças cardiovasculares, pulmonares ou metabólicas, mas também, especialmente no que tange aos distúrbios cardiovasculares, naqueles indivíduos que apresentam características clínicas, denominadas fatores de risco, que estão sabidamente associadas a esse grupo de doença, como é o caso das dislipidemias, intolerância à glicose, sedentarismo de longa data, tabagismo, dentre outras (GUIMARÃES et al., 2006).

Os objetivos da reabilitação cardíaca são amplos e vão desde a correção de fatores de risco modificáveis associados às doenças cardiovasculares e melhora da qualidade de vida, até a redução das seqüelas deletérias de um evento cardíaco, prevenção de re-infarto e re-hospitalização, passando pela redução dos gastos com saúde pública e redução das taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (FLETCHER et al., 1994; ADES, 2001; BELARDINELLI et al., 2001; MARCHIONNI et al., 2003; YU et al., 2003; RICARDO; ARAÚJO, 2006).

No processo de reabilitação cardíaca há duas estratégias básicas que merecem ser diferenciadas: a abordagem que prioriza o exercício (reabilitação cardíaca com ênfase no exercício – RCEE), e a abordagem abrangente (reabilitação cardíaca abrangente – RCA), na qual o exercício para o aprimoramento do condicionamento físico é aliado a outras intervenções que, conjuntamente, objetivam a remoção do tabagismo, a reformulação de hábitos alimentares e o controle de estresse (GUIMARÃES et al., 2006).

Ricardo e Araújo (2006), que objetivaram, por meio de revisão sistematizada, determinar o efeito da RCEE sobre a mortalidade, fatores de risco modificáveis e qualidade de vida relacionada à saúde em coronariopatas, confirmaram os benefícios da RCEE na redução de taxas de mortalidade cardíaca e por todas as causas, além do efeito positivo na ocorrência de outros eventos coronarianos (revascularização miocárdica e taxa de re-infarto). Contudo, em relação aos efeitos da RCEE sobre os fatores de risco modificáveis e a qualidade de vida, os autores não chegaram a resultados conclusivos, provavelmente pelas limitações metodológicas dos estudos, embora eles considerem que há evidências que sugerem favoravelmente à utilização dessa abordagem.

2.6 Tratamento farmacológico nas dislipidemias: estatinas

Dentre os fármacos mais utilizados no tratamento das dislipidemias, o principal grupo é o das estatinas, responsáveis pela diminuição da concentração de colesterol no plasma. Contudo, a partir do conhecimento de seus efeitos celulares, o uso das estatinas foi ampliado, sendo utilizadas também no tratamento de arritmias ventriculares, cardiomiopatias idiopáticas, câncer, osteoporose e diabetes (DIRKS; JONES, 2006; TURHAN; YETKIN, 2006; SIDDIQI; THOMPSON, 2009).

As estatinas são drogas inibidoras da 3-Hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A redutase (HMG CoA-redutase), uma enzima chave na síntese do colesterol (via do mevalonato). A inibição desta enzima reduz o conteúdo intracelular de colesterol e, como consequência, há aumento do número de receptores do LDL nos hepatócitos e internalização do colesterol circulante (GOLDBERG, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Em condições normais, sem ação das estatinas, uma vez formado o mevalonato, uma cascata de reações acontece, podendo esta ser resumida nas seguintes etapas: mevalonato – isopentil pirofosfato – geranyl pirofosfato (que pode ser catalizado para formar dois substratos distintos, cada um com suas próprias vias: 1) geranylgeranyl pirofosfato – proteína (Rho) geranylgeranilada; 2) farnesil pirofosfato, que se subdivide de forma a gerar três substratos: 2.1) Esqualeno – colesterol; 2.2) proteína (Ras) farnesilada; 2.3) Ubiquinona (CoQ10) (DIRKS; JONES, 2006).

A diminuição da síntese endógena do colesterol é dependente da capacidade de inibição da enzima HMG-CoA redutase, uma proteína que regula a conversão do HMG-CoA em ácido mevalônico. As estatinas, por sua semelhança estrutural com a HMG-CoA, ligam-se à enzima, diminuindo a disponibilidade desta em etapa crucial para a seqüência de reações que leva a formação de colesterol (Figura 1).

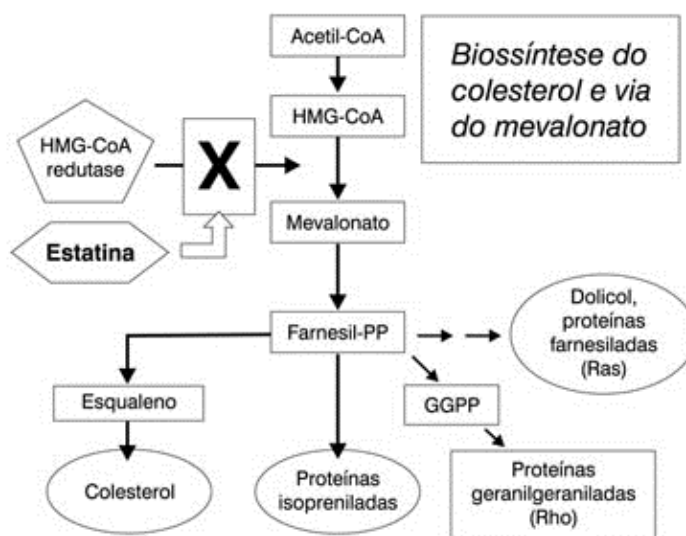


Figura 1: (Adaptado da fonte: Biossíntese do colesterol e via do mevalonato).

A Figura 1 também mostra que muitos dos efeitos denominados pleiotrópicos das estatinas, considerados independentes da redução do colesterol, na realidade ocorrem principalmente devido a uma menor disponibilidade de isoprenóides, um grupo de moléculas relacionadas à produção de fator tecidual, ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) e de várias interleucinas inflamatórias e pró-inflamatórias. Assim, ao mesmo tempo em que a síntese de colesterol é inibida, ocorre menor atividade inflamatória e redução do risco trombótico.

Neste aspecto, estatinas mais potentes como a atorvastatina e rosuvastatina têm mostrado redução marcante da atividade inflamatória.

As estatinas devem ser administradas por via oral, em dose única diária, preferencialmente à noite para os fármacos de meia-vida ou em qualquer horário naqueles com meia-vida, maiores como a atorvastatina e a rosuvastatina. O efeito terapêutico só será mantido com doses diárias, não devendo o fármaco ser suspenso ou usado em dias alternados, salvo haja efeitos colaterais ou contra-indicação clínica. As doses recomendadas e a redução do LDL-C esperada encontram-se na Tabela 2.

Fármaco	Doses	Δ LDL-C
Sinvastatina	20 a 80mg	- 27% a 42%
Lovastatina	10 a 80mg	- 21% a 41%
Pravastatina	20 a 40mg	- 20% a 33%
Fluvastatina	20 a 80mg	- 15% a 37%
Atorvastatina	10 a 80mg	- 37% a 55%
Rosuvastatina	10 a 40mg	- 43% a 55%

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia

A prenilação é um processo que também está envolvido, em pontos específicos, na cascata de reações que ocorrem a partir do mevalonato. Trata-se de um processo que modifica as proteínas pela adição de grupos lipídicos, provenientes dos terpenóides, que é um conjunto de moléculas lipídicas altamente variáveis que age como precursores de muitos compostos. A geranylgeranyl pirofostato e o farnesil pirofostato são, por sua vez, precursores dos terpenóides (MEADOR; HUEY, 2010).

A enzima HMG CoA-redutase cataliza a conversão de HMG-CoA para mevalonato que, em última instância, produz colesterol. A inibição da HMG CoA-redutase pela estatina ocorre por uma competição seletiva, já que a HMG-CoA tem mais afinidade com a estatina do que com a HMG CoA-redutase. Assim, as estatinas reduzem drasticamente a concentração de HMG CoA sobre a qual a HMG CoA-redutase poderia exercer sua ação catalizadora e diminuir, conseqüentemente a formação do colesterol (SEWRIGHT; CLARKSON; THOMPSON, 2007).

Muito embora o local de ação das estatinas devesse ser no fígado, a via do mevalonato também ocorre nas células musculares e, como as estatinas, quando circulantes no plasma sanguíneo, são capazes de atravessar a membrana da célula muscular, elas podem também afetar a via do mevalonato no músculo (THOMPSON; CLARKSON; KARAS, 2003; BAKER, 2005). Ainda, como grande parte do peso corporal é determinada pela massa muscular, e esta, por sua vez, tem metabolismo muito ativo e recebe considerável aporte sanguíneo, os efeitos miotóxicos das drogas, caso hajam, podem ser potencializados, já que os músculos ficam muito expostos à circulação da droga, que pode agir, conseqüentemente, diretamente sobre o tecido muscular (OWCZAREK; JASIŃSKA; ORSZULAK-MICHALAK, 2005).

Existem no mercado brasileiro sete estatinas, sendo elas: Lovastatina e Pravastatina, que são naturais; Sinvastatina, semi-sintética; Atorvastatina, Rosuvastatina e Fluvastatina, sintéticas (CAMPO; CARVALHO, 2007) e a recém lançada Pitavastatina, também sintética e sobre a qual existe pouca investigação (KOBAYASHI, et al., 2008).

A lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos, devem ser convertidos enzimaticamente em sua forma hidróxi-ácida para se tornarem ativas (CARVALHO, 2007) e são as mais lipofílicas. Pravastatina e Rosuvastatina são as mais hidrofílicas (WIERZBICKI; POSTON; FERRO, 2003).

Trata-se de drogas altamente efetivas para redução do colesterol e mais de 100 milhões de pessoas ao redor do mundo as utilizam para o tratamento de hipercolesterolemia e prevenção de doenças cardiovasculares. Em média, observa-se redução no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e acidente vascular encefálico, associado ao uso de estatinas, na ordem de 33,8%. Apesar de sua popularidade e relativa segurança, são relatados efeitos colaterais, não sendo, assim, sua utilização inócua à saúde (THAVENDIRANATHAN et al., 2006, SEWRIGHT; CLARKSON; THOMPSON, 2007; SIDDIQI; THOMPSON, 2009).

A primeira estatina a entrar no mercado foi a lovastatina. Inicialmente, os primeiros fatores de segurança para o uso dessas drogas se relacionavam à toxicidade às células hepáticas e ao desenvolvimento de catarata. Embora a toxicidade hepática tenha se revelado, de fato, um efeito colateral, o desenvolvimento da catarata não foi relacionado ao uso desses medicamentos. Contudo, em decorrência do aumento da prescrição desses fármacos, as miopatias emergiram como o principal efeito colateral. Ainda, com os relatos de morte associados ao uso da cerivastatina e com a retirada dessa droga do mercado, verificou-se o receio para indicação dessas drogas por parte dos médicos no início do segundo milênio, sendo que, nos Estados Unidos, o uso de estatinas, em 2001, foi suspenso para aproximadamente 200.000 pacientes (MAGGINI et al., 2004; SEWRIGHT; CLARKSON; THOMPSON, 2007).

Atualmente, grande parte dos estudos sobre estatinas se preocupa com o seu efeito sobre a musculatura. Os sintomas de miopatia são variáveis, podendo ser observados sintomas desde fadiga e fraqueza até, mais raramente, quadro mais grave de rabdomiólise. Acredita-se que a incidência de miopatia seja menor que 5%, e a chance de desenvolver rabdomiólise seja de uma a cada 15 milhões de prescrições. Contudo, estas estimativas podem estar subestimadas em relação àquela que ocorre de fato na prática clínica, principalmente por limitações metodológicas dos estudos que acabam por excluir aqueles pacientes que potencialmente são mais suscetíveis para desenvolver os efeitos colaterais e, conseqüentemente, incluir aqueles que tenham maior tolerância ao uso de estatinas (THOMPSON; CLARKSON; KARAS, 2003; SEWRIGHT; CLARKSON; THOMPSON, 2007).

Além da mialgia, por conta dos danos musculares, outros sinais e sintomas relatados ao uso das estatinas são as câimbras e aumento sintomático ou assintomático dos níveis de creatina quinase (CK) (SIDDIQI; THOMPSON, 2009).

A utilização desses sinais e sintomas como critério de diagnóstico das miopatias induzidas por estatinas nos estudos farmacológicos mostra relevante variabilidade. Este fato pode dificultar as comparações entre os achados de diferentes estudos por razões conceituais. Os principais critérios são (PASTERNAK et al., 2002; MCKENNEY et al., 2006; SEWRIGHT; CLARKSON; THOMPSON, 2007; SIDDIQI; THOMPSON, 2009): a) a UF Food and Drug Administration (FDA) define miopatia como a condição em que se observa níveis de CK maiores em 10 vezes o limite superior considerado normal (LSN) e rabdomiólise quando os níveis de CK se elevam acima de 50 vezes o LSN em associação com características clínicas de dano aos órgãos, como falência renal, por exemplo; b) o American College of Cardiology / o American Heart Association / e o National Heart, Lung e Blood Institute Clinical definem miopatia como qualquer doença dos músculos, mialgia como dor ou fraqueza muscular sem elevação na concentração de CK, miosite como sintomas musculares com aumento de CK, e rabdomiólise por sintomas musculares acompanhados de importante aumento de CK (tipicamente maior do que 10 vezes o LSN) e de creatinina (marcado por urina com coloração escura e presença de mioglobina); c) a National Lipid Association define miopatia sintomática como toda queixa muscular (mialgia, fraqueza ou câimbras) associada ao uso de estatina e miopatia assintomática como a condição em que se observa aumento nas concentrações de CK, porém sem queixas musculares ou fraqueza. Ainda, os aumentos de CK devem ser subclassificados em leve (> que o normal, mas < que 10 vezes o LSN), moderado (> 10, mas < 50 vezes o LSN) e severo (> 50 vezes o LSN).

Kashani e colaboradores (2006), em uma revisão sistemática, quantificaram os riscos de eventos adversos entre pacientes que utilizavam estatinas. Dos 1976 ensaios clínicos potencialmente, apenas 35 atenderam aos critérios metodológicos. As mialgias, considerada neste estudo como qualquer sintoma doloroso musculoesquelético sem aumento documentado de CK, foi relatada em 60% dos estudos, mas não foi significativamente mais comum nos grupos que receberam tratamento farmacológico com estatina em relação aos grupos que não usavam estatina. A elevação na concentração de CK (46% dos estudos) e relato de rabdomiólise (57%), considerada como elevação na concentração de CK maior que 10 vezes o LSN, também não se mostraram significativamente mais freqüentes nos grupos que faziam uso de estatinas em relação aos que não faziam. Apenas a elevação na transaminase (80%) foi mais comum no grupo tratado com estatinas.

Contudo, como estes estudos tem por finalidade testar a eficácia da droga, eles são desenhados de forma que os voluntários, em geral, apresentam poucas comorbidades e não fazem uso de medicamentos concomitantemente, o que reduz as possibilidades da interação medicamentosa em predispor a miopatia. Assim, os sujeitos dos estudos podem não representar adequadamente aqueles que, de fato, desenvolvem as complicações na clínica médica, induzindo a um conjunto de dados subestimados (SINZINGER; WOLFRAM; PESKAR, 2002; MASCITELLI; PEZZETTA, 2009; SIDDIQI; THOMPSON, 2009).

Embora, aparentemente, o risco de efeitos adversos seja baixo e não supere as vantagens do tratamento com estatina, em decorrência de sua grande utilização clínica, o alto volume de prescrições pode levar a um grande número absoluto de complicações. Somado a isto, parece que o risco de miopatia induzido por estatina é dose dependente, porém independente da redução do LDL-colesterol. Também não foram encontradas evidências de que há diferenças entre os vários tipos de estatina na capacidade de induzir miopatia (UCAR; MJORNDAL; DAHLQVIST, 2000; CANNON et al., 2004, HARPER; JACOBSON, 2007).

Os mecanismos pelos quais as estatinas induzem a miopatia ainda não estão bem esclarecidos e, provavelmente, sejam multifatoriais. Há várias teorias para explicar esse efeito colateral e há indícios que a miopatia pode ser atenuada pela simples estratégia de identificar pacientes vulneráveis, tais como os portadores de doenças renais ou hepáticas, idosos com idade muito avançada e portadores de hipotireoidismo (condição esta que, *per se*, pode levar ao aumento de CK), e ou por se evitar as interações da estatina com algumas drogas específicas, como exemplo a

genfibrozila (DIRKS; JONES, 2006; BRANCACCIO; MAFFULLI; LIMONGELLI, 2007; RALLIDIS et al., 2011). Embora também sem muita clareza quanto aos mecanismos envolvidos, a associação entre o uso de estatina e a prática de exercícios físicos pode elevar o risco de miopatia para cerca de 25%, o que cria um paradoxo, já que a prática de exercícios físicos regulares também é incentivada para normalização do perfil lipídico e é componente essencial nos programas de reabilitação cardiovascular (SOUZA et al., 2000, TOMLINSON; MANGIONE, 2005).

Meador e Huey (2010), colocam que para se extrair o maior benefício tanto da terapia por exercício quanto da terapia por estatina, é essencial que se conheça todas as condições nas quais a prática de exercício potencializa o surgimento de danos musculares como decorrência do uso desses fármacos. Esses autores ainda atentam para a importância do esforço em tentar diferenciar a exacerbação da miopatia induzida pela estatina secundária às intervenções por exercício daquela exacerbação dos danos musculares induzidos pelo exercício potencializados pelo uso das estatinas.

A Figura 2 mostra a semelhança estrutura da HMG-CoA com parte da molécula das estatinas. Devido às modificações introduzidas em sua estrutura molecular, após os primeiros compostos derivados de fungos, a capacidade de ligação com a enzima, hidrofobicidade e biotransformação foram profundamente modificadas, a despeito da manutenção de seu efeito terapêutico primário, a redução da síntese de colesterol.

As estatinas possuem marcante diferença em relação à capacidade de inibição da enzima, sendo as mais potentes a atorvastatina e a rosuvastatina(4). Recentes estudos têm sugerido a necessidade de uma redução agressiva no LDL-C de forma a propiciar o melhor benefício terapêutico(5,6).

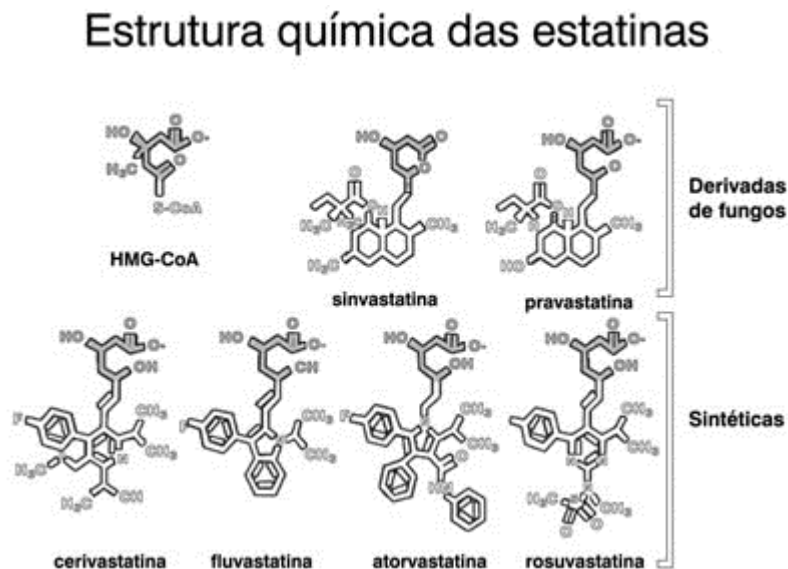


Figura 2 - Estrutura química das estatinas.

Neste sentido, o uso de estatinas com grande capacidade redutora de LDL-C e que seja ao mesmo tempo seguro, torna-se cada dia mais necessário.

Assim, características como maior hidrofobicidade, determinando maior seletividade hepática para inibição da síntese de colesterol, menor potencial de interação farmacológica, por meio de uma menor dependência das isoenzimas do sistema microsomal P450, adequada biodisponibilidade, que permita maior comodidade posológica, são todos aspectos que fundamentam uma estatina ideal.

Na primeira fase de desenvolvimento das estatinas destacou-se a pravastatina, por compartilhar muitas destas propriedades, mas sem conseguir reproduzir a efetividade das estatinas de mais nova geração. Na fase de estatinas totalmente sintéticas, a rosuvastatina parece compartilhar várias propriedades que permitem aliar a efetividade com um adequado perfil farmacocinético (7).

A Tabela 3 contém as principais características das estatinas disponíveis no mercado (8,9).

Todas as estatinas são rapidamente absorvidas após administração oral, com o t_{max} geralmente alcançado em 3-4h, embora a absorção possa variar consideravelmente de 30% a 98%(9).

O efeito da alimentação sobre a absorção varia de um pequeno aumento (lovastatina), uma diminuição (pravastatina), pouco ou nenhuma alteração (simvastatina) (9).

Com a exceção da pitavastatina, todas as demais estatinas possuem baixa exposição sistêmica, devido a um extenso efeito de primeira passagem pelo fígado. A maior hidrofobicidade e rápida biotransformação hepática constituem vantagem, pois o fígado é o órgão-alvo das estatinas para a redução do colesterol e, por outro lado, reduz a possibilidade de efeitos sistêmicos. Graças ao

sistema transportador orgânico anion transporter (OAT), mesmos compostos relativamente mais hidrofílicos, como a pravastatina e a rosuvastatina, podem ser captados e, desta forma, acessam seu metabolismo hepático (10,11).

Uma característica comum às estatinas é a via primária de eliminação biliar, com uma pequena porcentagem de eliminação renal (12).

Com a exceção da pravastatina, todas as estatinas possuem alto grau de ligação protéica, o que reduz a exposição sistêmica por uma menor fração livre e ativa do fármaco na circulação. Assim, efeitos adversos decorrentes de altas concentrações plasmáticas destes fármacos parecem improváveis.

Tabela 3 - Características farmacocinéticas das estatinas

	Meia-vida (h)	Ligação protéica (%)	Metabolismo CYP450	Metabólitos	Excreção fecal (%)
RSV	20	88	2C9,2C19 (pouco)	Ativos (pouco)	90
ATV	15-30	80-90	3A4	Ativos	70
LOV	2-3	>95	3A4	Ativos	83
SIM	2-3	94-98	3A4	Ativos	58
FLU	4,7	>99	2C9	Inativos	90
PRA	1,3-2,8	43-55	Não	Inativos	71
PIT	11-18		2C9 (pouco)		

Características das estatinas com base em Bellosta(8) e De Angelis(9). RSV = rosuvastatina; ATV = atorvastatina; LOV = lovastatina; SIM = sinvastatina; FLU = fluvastatina XL; PRA = pravastatina; PIT = pitavastatina. **Fonte:** Sociedade Brasileira de Cardiologia.

A biotransformação das estatinas envolve primariamente o sistema microsossomal P450 e suas isoenzimas, com a exceção da pravastatina, que é biotransformada em dois metabólitos relativamente inativos por enzimas do citosol hepático (13).

Lovastatina e sinvastatina sofrem substanciais modificações por duas vias distintas no fígado. A primeira envolve a hidrólise de seu anel lactônico para produzir uma forma aberta da molécula e a segunda decorre da oxidação pelo citocromo P450 (CYP3A4), para formar metabólitos ativos (9). A cerivastatina e a atorvastatina são principalmente metabolizadas pelo CYP3A4 para formar metabólitos ativos, enquanto a fluvastatina é predominantemente metabolizada pelas isoenzimas CYP2C9 para metabólitos inativos e a rosuvastatina é metabolizada em parte pelos CYP2C9 e CYP2C19. Embora a pitavastatina sofra oxidação pelo CYP2C9, este processo também não parece representar uma importante via de metabolismo para este agente (9).

Aproximadamente 50% dos fármacos utilizados na prática clínica são metabolizados pelo sistema microsossomal P450. Desta forma, muitas interações farmacológicas podem ocorrer, a maioria tem sido atribuída à inibição do CYP3A4, o sistema enzimático envolvido no metabolismo da lovastatina, sinvastatina, cerivastatina e atorvastatina (14).

Estas interações farmacológicas têm sido associadas com o desenvolvimento de miosite e rabdomiólise em pacientes fazendo uso concomitante de estatinas com metabolização CYP3A4 e potente inibidores ou substratos para estas isoenzimas, como os antibióticos macrolídeos, agentes antifúngicos (tipo azole), alguns antidepressivos e a ciclosporina (15-17).

Além da interação em nível das isoenzimas do sistema microsossomal P450, alguns fármacos podem ainda afetar o sistema transportador OAT, responsável pela captação hepática das estatinas, bem como no sistema transportador p-glicoproteína, um grupo de proteínas relacionadas com o transporte ativo de fármacos nas células intestinais, renais e hepáticas. A ciclosporina é um exemplo de fármaco que afeta estes dois sistemas transportadores (18,19), assim como a digoxina (FONSECA, 2005).

2.7 Evidências sobre a associação entre o uso de estatinas, prática de exercícios físicos e miopatias

Os mecanismos pelos quais as estatinas geram danos musculares é pobremente entendido. Conseqüentemente, os prejuízos musculares induzidos pela associação entre estatinas e exercício são menos compreendidos ainda, de forma que, os modelos hipotéticos que tentam explicar os danos musculares induzidos pela estatina em sujeitos sedentários são usados como balizadores nas

investigações que buscam estabelecer a relação entre estatinas, danos musculares e exercícios (MEADOR; HUEY, 2010).

As estatinas agem sobre diversos tipos de células. Um dos seus efeitos mais marcantes é induzir a apoptose celular. Apoptose é definida como a morte programada das células, sem ativação da resposta inflamatória, que é altamente regulada e executada por vias de sinalização específicas. O processo apoptótico pode ser dividido em três fases, sem que existam limites identificáveis entre elas (POLLACK et al., 2002). São elas:

- A primeira fase é a da indução, que depende de sinais indutores de morte celular para ativar a cascata de sinais de transdução apoptótica. Alguns desses sinais incluem espécies reativas de oxigênio, intermediários de nitrogênio, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), hiperativação das vias do Ca^{2+} , alterações na família de proteínas BCL-2, tais como Bax e Bad.

- A segunda fase é a efetora, em que ocorre a morte celular por regulador chave a partir da superfície celular, ativadores nucleares ou ativadores de vias mitocondriais.

- A terceira fase é a de degradação provocada por eventos citoplasmáticos (ativação de uma complexa cascata de enzimas ligadas à quebra proteica conhecida como Caspases) e nucleares (fragmentação de DNA e condensação cromossômica). Em adição, fatores mitocondriais podem migrar para o núcleo e causar fragmentação de DNA em larga escala. Por último, a célula é fragmentada em corpos apoptóticos os quais são fagocitados por células vizinhas e macrófagos.

A indução de apoptose, pela estatina, tem sido reconhecida como uma ação terapêutica benéfica em alguns casos, tais como a destruição de células neoplásicas de vários tipos e de células sinoviais reumatóides, bem como atenuação da hipertrofia cardíaca (BLANCO-COLIO et al., 2002; DIRKS; JONES, 2006). Alguns autores observaram que o uso de estatinas (atorvastatina, sinvastatina, cerivastatina) foi capaz de estimular a apoptose de células de osteosarcoma (FROMIGUÉ et al., 2006).

No estudo de Padulla e colaboradores (2009), que visou analisar o efeito da associação entre estatina e exercício físico aeróbio nos parâmetros nucleares das fibras miocárdicas de ratos com dislipidemia, 40 ratos foram subdivididos em quatro grupos de 10 animais cada. A dislipidemia foi induzida em todos eles por meio de dieta hiperlipídica e foi comprovada por meio de análise de sangue antes e após 30 dias de ingestão da dieta hiperlipídica. Os quatro grupos foram: sedentários, exercício, sedentarismo associado à estatina (sinvastatina), e exercício associado à estatina (sinvastatina). Os grupos que praticaram exercício foram submetidos a um protocolo aeróbio (caminhada em esteira na velocidade de 9,75 m/s, cinco vezes na semana, em sessões de 60 minutos cada). Os autores concluíram que o uso de estatina gerou modificações no núcleo dos cardiomiócitos, possivelmente associada à apoptose induzida pela droga (suposto mecanismo que age na atenuação da hipertrofia cardíaca). Contudo, quando o exercício foi incorporado à rotina, o efeito da estatina diminuiu provavelmente em decorrência da adaptação induzida pelo exercício nas mitocôndrias das células cardíaca que deixou essas células mais resistentes ao efeito apoptótico (efeito cardioprotetor do exercício aeróbio).

Entretanto, o efeito das estatinas no tecido muscular esquelético não parece ser assim tão vantajoso. Bonfim et al. (2009), em um estudo com desenho experimental semelhante ao de Padulla e colaboradores (2009), pesquisaram a resposta muscular quando estatina e exercício físico foram associados. Compuseram a amostra deste estudo 30 ratos que foram divididos em seis grupos (n=5 em cada): dieta padrão e sedentarismo; dieta padrão e exercício; dieta hiperlipídica e sedentarismo; dieta hiperlipídica e exercício; dieta hiperlipídica, sedentarismo e estatina (sinvastatina); dieta hiperlipídica, exercício e estatina (sinvastatina). Os grupos submetidos a exercício realizaram atividade em esteira por 60 minutos durante oito semanas. Após o sacrifício dos animais foram realizadas análises histológicas, histoquímicas e morfométricas do gastrocnêmio. Nos grupos que receberam a droga observou-se maior frequência de fibras atroficas, e no grupo em que a droga foi associada ao exercício constatou-se maior ocorrência de fibras em processo de fagocitose e fibras atroficas. A análise histoquímica revelou que o grupo em que o uso de estatina foi associado ao exercício apresentou fibras com alta atividade mitocondrial ao lado de fibras com ausência de tal atividade. Os autores concluíram que a sinvastatina induziu o dano muscular e, quando sua administração foi associada com exercício aeróbio, os danos musculares foram potencializados.

Estudos *in vitro* apontam que a miotoxicidade, caracterizada pela inibição da síntese proteica e ruptura dos miotubos, é diretamente relacionada à depleção de mevalonato, farnesol e geranylgeraniol induzida pela estatina. Contudo, após análise das mudanças nessa proteína, que é uma proteína regulatória essencial nas células de mamíferos, em cultura neonatal de células musculares de ratos após exposição à provastatina e lovastatina, sugere-se que a miotoxicidade induzida pela estatina esteja relacionada à redução de modificação pós tradução das proteínas regulatórias específicas pelo geranylgeraniol (FLINT et al., 1997).

A hipótese de que a miopatia induzida pelas estatinas está atrelada ao desenvolvimento da apoptose, secundária ao seu uso, é citada em alguns estudos (DIRKS; JONES, 2006; SEWRIGHT; CLARKSON; THOMPSON, 2007; MEADOR; HUEY, 2010). Contudo são muitas as vias pelas quais, se estimuladas, podem induzir a apoptose no músculo esquelético. Essas vias incluem o desencadeamento de fatores externos à fibra muscular, tais como estimulação de TNF- α , bem como fatores internos, como a elevação da concentração de cálcio intracelular ou de espécies reativas de oxigênio. A ativação de eventos citoplasmáticos, como a via da caspase, também podem culminar na morte celular. Entretanto a apoptose induzida pela estatina não tem sido confirmada por estudos *in vivo*, e não há estudos que tenham investigado o papel do exercício físico como potencializador do efeito apoptótico da estatina (MEADOR; HUEY, 2010).

Outra hipótese possível para o aparecimento da miopatia em usuários de estatina é a depleção do colesterol sarcomeral, o qual provoca quadro de desestabilização na membrana do miócito (WESTWOOD et al., 2005; RALLIDIS et al., 2011). Contrariamente, os estudos não têm confirmado a diminuição da síntese de colesterol como um fator associado à miopatia. Mas parece que a supressão da síntese de co-produtos do metabolismo do mevalonato, tais como os isofrenoides, esteja (DIRKS; JONES, 2006).

Hipoteticamente, a redução na fluidez da membrana secundária à diminuição do conteúdo de colesterol poderia explicar os riscos aumentados de usuários de estatina submetidos a programas de exercícios. Entretanto, como essa condição não tem sido investigada sobre estresse adicional conseqüente ao exercício, pode se suspeitar que o aumento da sobrecarga mecânica ou de estiramento da fibra muscular provoque trocas sutis na composição da membrana que induza ao dano (MEADOR; HUEY, 2010).

A estatina reduz outros subprodutos do mevalonato, tais como os terpenóides, vitais no processo de prenilação. Os terpenóides são reduzidos como conseqüência da diminuição nos níveis de geranylgeranyl fosfatase e farnesil fosfatase, seus precursores. A prenilação controla proteínas regulatórias como as guanosina trifosfato (GTPases). As GTPases são importantes para a saúde celular e controle da apoptose. Com a inibição da prenilação pela estatina, as GTPases permanecem inativas no citosol, comprometendo a sinalização celular em diversas vias, incluindo a da apoptose e da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK). A contração muscular, em condições normais, ativa de forma rápida a via da MAPK e, por isso, esta seria outra hipótese candidata a explicar a associação entre estatinas e exercício já que, a depleção dos terpenóides resulta no comprometimento da via do MAPK. Contudo, a atividade dessas vias depende, em grande parte, do tipo de célula e não tem sido estudada na célula muscular especificamente (TOMLINSON; MANGIONE, 2005; MEADOR; HUEY, 2010).

O comprometimento da prenilação também interfere na formação de Ubiquinona (CoQ10). Uma das teorias mais populares relacionadas à miopatia induzida pela estatina é a deficiência de (CoQ10), um co-fator do transporte de elétrons e um importante antioxidante na mitocôndria e na membrana lipídica (OWCZAREK; JASIŃSKA; ORSZULAK-MICHALAK 2005; SEWRIGHT; CLARKSON; THOMPSON, 2007; RALLIDIS et al., 2011). Porém os estudos são contraditórios quanto a real importância do CoQ10 neste tipo de miopatia, com estudos que sugerem a suplementação de CoQ10 associado à administração de estatina para prevenir os danos musculares e outros que não reconhecem essa teoria (JOHNSON et al., 2004; GAMA et al., 2005; SIDDIQI; THOMPSON, 2009).

Parece que a mitocôndria desempenha papel importante no controle da apoptose tanto pelo citocromo *c* presente no citosol quanto pela cascata das caspases. Disfunção mitocondrial tem sido reconhecida em alguns casos de miopatia induzida pela estatina. Em contrapartida, o exercício tem se mostrado capaz de acelerar o ritmo da biogênese mitocondrial, reduzindo a disfunção mitocondrial decorrente de várias condições como envelhecimento, doenças metabólicas, desuso muscular, e aprimorar a capacidade do indivíduo em resistir à fadiga (DIRKS; JONES, 2006; HOOD; SALEEM, 2007; SEWRIGHT; CLARKSON; THOMPSON, 2007).

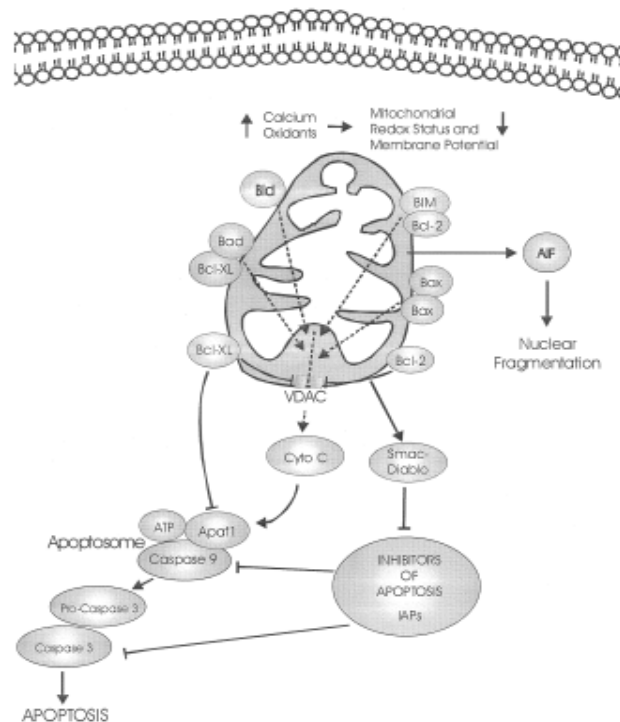


Figura 3 – Papel da mitocôndria na indução de apoptose (POLLACK et al. 2002).

A análise de células musculares em condições de exposição à estatina tem revelado alta razão lactato/piruvato, queda na concentração de lipídios intramuscular, prejuízo da β -oxidação e fibras com mitocôndrias lesadas ao lado de fibras com mitocôndrias sem evidência de danos (DE PINIEUX et al., 1996; PHILLIPS et al., 2002; SEACHRIST et al. 2005; KAUFMANN et al., 2006). Como, durante o exercício, a mitocôndria tem participação fundamental na produção de energia, e esta pode estar danificada secundariamente ao uso da estatina, acredita-se que o mecanismo que envolve o desenvolvimento de miopatia induzido pela estatina esteja relacionado com a disfunção mitocondrial. Entretanto, essa hipótese ainda tem resultados conflitantes e tem sido examinada apenas indiretamente (PASTERNAK et al., 2002; SEACHRIST et al., 2005).

A ilustração abaixo (figura 4) apresenta algumas das vias potenciais, embora algumas ainda em caráter especulativo, da exacerbação da miopatia induzida pela estatina associadas ao exercício.

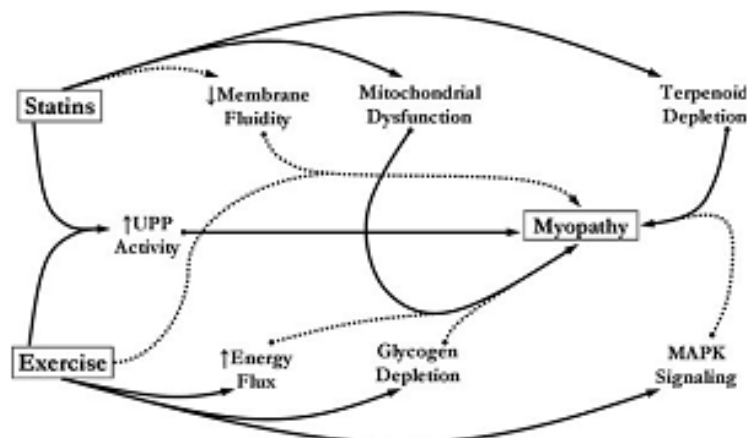


Figura 4 – Vias potenciais da exacerbação da miopatia induzida pela estatina associadas ao exercício (FONTE: MEADOR; HUEY 2010).

O conhecimento das vias de metabolismo dos principais fármacos utilizados no paciente com dislipidemia ou aterosclerose se torna relevante e pode auxiliar na decisão da escolha do fármaco ou dose a ser instituída. Assim, a tabela 4 mostra casos de rabdomiólise que foram relatados com algumas das estatinas.

Tabela 4 - Relatos de rabdomiólise associados com estatinas

Estatina	Fármacos associados
Simvastatina	Mibefradil, fibratos, ciclosporina, warfarina, antibióticos macrolídeos, digoxina, antifúngicos, clorzoxazona, nefazodona, niacina, tacrolimus, ácido fusídico
Cerivastatina	Fibratos, digoxina, warfarina, antibióticos macrolídeos, ciclosporina, mibefradil
Atorvastatina	Mibefradil, fibratos, antibióticos macrolídeos, warfarina, ciclosporina, digoxina, antifúngicos
Pravastatina	Fibratos, antibióticos macrolídeos, warfarin, ciclosporina, digoxina, mibefradil, niacina
Lovastatina	Ciclosporina, antibióticos macrolídeos, antifúngicos, fibratos, mibefradil, digoxina, nefazodona, niacina, warfarina
Fluvastatina	Fibratos, warfarin, digoxina, mibefradil

As interações variaram em frequência, desde situações mais comuns, como as interações com o mibefradil ou ciclosporina com várias estatinas e de fibratos com a cerivastatina, até ocorrências muito mais raras como as interações com digoxina, niacina ou warfarina.

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia

É interessante notar que mesmo entre fármacos com metabolização microsossomial CYP450 diferenciada podem ainda ocorrer interações farmacológicas. Como exemplo, a fração livre de uma estatina pode aumentar pela adição de fibrato, pelo seu deslocamento da ligação protéica, constituindo um mecanismo para o efeito adverso descrito para a interação gemfibrozil-cerivastatina (ambos os fármacos possuem alto grau de ligação protéica). Além disso, a digoxina pode interferir no transportador responsável pela excreção biliar da estatina. Assim, tendo em vista estes conceitos a Tabela 4 contém alguns medicamentos de uso freqüente em pacientes com doença cardiovascular que apresentam potencial para interação farmacológica. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

Com relação à interação de fibratos com estatinas tem sido relatado que o gemfibrozil aumenta a concentração de formas ativas de simvastatina e lovastatina, mas minimamente a forma lactônica. Recentemente, foi mostrado que o gemfibrozil modula a farmacocinética das estatinas principalmente via inibição da glucuronidação e, como esperado, com pouca interferência na inibição do CYP3A4. Estes aspectos mostram como uma interação ao nível de transporte pode afetar o metabolismo de estatinas que não compartilham uma mesma via de metabolização (como a interação gemfibrozil-pravastatina). Além disso, fibratos que não alteram ou o fazem minimamente neste sistema, como o fenofibrato, apresentam menor potencial de interação com o metabolismo das estatinas. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

Além disso, expressivo aumento nas concentrações séricas da pravastatina foi descritas na presença de ciclosporina A, por redução do clearance biliar da estatina determinada pela interferência no sistema transportador através da membrana canalicular biliar ou ainda no sistema da glicoproteína P. Assim, mesmo para as estatinas de menor potencial para interações farmacológicas, como a pravastatina, ainda podem ser observadas situações de risco, onde um adequado acompanhamento e a titulação inicial de doses mais baixas das estatinas podem ser fundamentais. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

Entretanto, é importante não apenas conhecer alguns dos substratos que utilizam uma via comum de metabolização, mas também a capacidade de algumas destas substâncias inibirem ou induzirem a via enzimática de metabolização. Devido ao grande número de fármacos que apresentam a via de biotransformação do CYP3A4 e 2C9 e sua importância para algumas das estatinas, inserimos na tabela V, fármacos que podem modificar o metabolismo destas estatinas. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

O exercício físico tem sido reconhecido como potencialmente capaz de modificar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de diversos fármacos, alterando, conseqüentemente, a farmacocinética dessas drogas. Embora a associação entre uso de estatina e a prática de exercícios ainda gere mais dúvidas do que respostas pode-se pensar que os efeitos fisiológicos do exercício, tais como aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura ativa, potencializem a miotoxicidade provocada pela estatina, já que, nessas condições, o músculo fica exposto às maiores concentrações da droga (LENZ; LENZ; FAULKNER, 2004).

Em um estudo de modelo animal, Seachrist e cols. (2005) investigaram, dentre outros objetivos, os efeitos do exercício sobre o dano muscular induzido por estatina. A amostra foi composta por ratos, fêmeas, as quais foram divididas em dois grupos: sem exercício e com exercício (esteira rolante por 20 minutos por dia durante 14 dias). A estatina usada foi a cerivastatina devido ao seu reconhecido efeito miotóxico, e cada grupo foi subdividido em quatro doses, sendo elas: ausência da droga (considerado grupo controle), 0,1 mg/kg/dia (que não gera danos musculares), 0,5 e 1,0 mg/kg/dia (que sabidamente geram danos musculares). Os autores não encontram diferenças entre as concentrações plasmáticas e musculares da droga nos dois grupos (exercício e não exercício), sugerindo que o exercício não expõe os músculos a maior risco por aumentar a concentração intramuscular do fármaco. Observou-se a dependência da dose nos marcadores séricos como a CK e o lactato sanguíneo e que o exercício exacerbou os prejuízos musculares. Um dado interessante é que esse prejuízo foi seletivo naqueles músculos cuja composição era predominantemente de fibras rápidas. Também se observou degeneração mitocondrial, mas nenhum efeito sobre a cascata das caspases.

Alguns estudos com humanos que observaram a relação entre a terapia por estatina e a resposta à sessão unitária de exercício (estresse agudo), geralmente envolvendo exercícios excêntricos, observaram que a associação "fármaco + exercício" aumentou os níveis plasmáticos de CK (SMIT et al. 1990, REUST; CURRY; GUIDRY 1991). Em outro estudo, 59 sujeitos com hipercolesterolemia foram divididos em dois grupos: o que recebeu lovastatina por cinco semanas e o que recebeu tratamento placebo. Após o período de intervenção todos os sujeitos foram submetidos a um teste de três séries, 15 minutos cada, de caminhada em esteira inclinada negativamente, e a um teste de contra-resistência para bíceps com protocolo de quatro séries de 10 repetições e carga de 50% da carga máxima. Os dois testes foram aplicados em momentos distintos com intervalo de uma semana entre eles, e a concentração sérica de CK foi mensurada imediatamente ao término dos testes e a cada 24 horas até 96 horas depois do teste de esteira e até 120 horas depois do teste contra-resistido. Os autores não observaram diferenças nas concentrações de CK entre os grupos no teste contra-resistido, mas encontraram diferenças estatísticas no teste em esteira, de forma que o grupo que fez uso da estatina apresentou maiores níveis de CK 24 e 48 horas pós exercício (THOMPSON et al., 1997).

Os exercícios contra resistidos vem ganhando espaço nos programas de reabilitação por melhorar a função muscular, condição necessária para as atividades de vida diária. Muito embora as ações excêntricas sejam freqüentemente exigidas no dia a dia, os cardiopatas são desencorajados a realizar atividades com predomínio excêntrico. Steiner et al. (2004), contudo, comparou o treinamento excêntrico (TE) e o concêntrico de resistência (TC) em portadores de doença arterial coronariana sustentados por oito semanas. Os dois grupos (n=6 em cada um) foram pareados e cinco sujeitos em cada grupo faziam uso de estatina, porém sem relato da dose. Os autores encontraram superioridade do TE sobre o TC para o aprimoramento da função muscular e, como não foi observada nenhuma intercorrência, o TE foi considerado seguro.

Baptista (2011), em um estudo de caso, observou que um paciente de 34 anos do sexo masculino e fisicamente ativo, dois dias após o início da terapia com rosuvastatina, para controle do aumento do LDL-colesterol, desenvolveu rabdomiólise após exercício físico habitual e não intenso. Os níveis séricos de CK do paciente chegaram a 80.000 U/L (normal: 260 U/L). Apesar de sugestivo, o autor não reconheceu que o uso da estatina como fator desencadeante do quadro, já que, em apenas dois dias de terapia, a dose foi muito pequena para justificar tal envolvimento.

Os níveis séricos de CK são um importante marcador do dano muscular. Porém, alguns pacientes que evoluem com miopatia não apresentam níveis de CK alterados, e, por isso, talvez esse marcador gere alguma controvérsia (OWCZAREK; JASIŃSKA; ORSZULAK-MICHALAK, 2005; SMILEY; KHAN; SPERLING, 2009).

É descrito que o exercício induz microlesões no tecido muscular esquelético. Durante todo o ciclo de contração (fases excêntrica e concêntrica) as tensões geradas na fibra muscular podem levar a micro rupturas no sarcolema e lamina basal, sendo que a fase excêntrica se comparada à concêntrica proporciona maior quantidade de micro lesões musculares (HORTOBÁGYI et al., 1998; WILLOUGHBY et al., 2003). Essas lesões podem ser observadas diretamente por microscopia ou

verificadas indiretamente por marcadores de lesão tecidual (HORTOBÁGYI et al., 1998; NOSAKA e NEWTON, 2002; WILLOUGHBY et al., 2003). A ruptura do sarcolema permite o extravasamento do conteúdo intracelular, causando o aparecimento de enzimas, proteínas e fragmentos de proteína no sangue. Entre estes marcadores de lesão tecidual destacam-se a creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH), mioglobina, troponina I e fragmentos de miosina. Sendo assim verificar o aparecimento destas enzimas no sangue serve como indicador de lesão tecidual (NOSAKA e NEWTON, 2002).

O tecido lesionado precisa ser reconstituído para que o funcionamento adequado do músculo esquelético seja recuperado. Estas rupturas no tecido são reconstruídas, pois há sinalização do íon Ca^{++} do retículo sarcoplasmático para que haja síntese de hormônios, por exemplo IGF-I. Esses hormônios vão sinalizar aos núcleos da fibra muscular a síntese de novas proteínas como cadeia pesada de miosina (MHC) e proteínas do citoesqueleto da fibra muscular (WILLOUGHBY e PELSUE, 2000). Desta maneira a célula muscular reconstituída, irá adaptar-se ao exercício sintetizando um número maior de proteínas, promovendo assim o processo de hipertrofia muscular (ELIAKIM et al., 1998; WILLOUGHBY e PELSUE., 2000; CHEVION et al., 2003).

As microlesões provocadas no sarcolema induzem liberação de prostaglandinas e por um processo de quimiotaxia há a atração de células do sistema imune como macrófagos, neutrófilos, eosinófilos ocorrendo assim uma resposta inflamatória (STUPKA et al. 2001; CHEN e HSIEH, 2001; WILLOUGHBY, et al. 2003).

Um ponto importante a ser observado é que, embora a miopatia induzida pela estatina esteja relacionada com aumentos na concentração de CK no sangue, em algumas condições, principalmente nos exercícios excêntricos, esse achado também é relatado, ainda que o diagnóstico de dano muscular induzido pelo exercício, por meio da mensuração desse marcador enzimático no plasma, permaneça controverso. Sugere-se que a CK reflita somente a sobrecarga imposta ao músculo e ofereça baixa especificidade e sensibilidade como marcador de dano muscular (AMAT et al., 2007).

Em contraposição, outros autores argumentam que o exercício extenuante lesa o sarcolema e as linhas Z, resultando em aumento da concentração de CK. Quando o exercício é realizado em intensidades que variam de baixa a moderada, não são observadas mudanças marcantes na permeabilidade da membrana. Contudo, exercícios em intensidades mais altas alteram a permeabilidade da membrana e as enzimas são liberadas, por isso a associação entre dano muscular e aumento de CK (BRANCACCIO; MAFFULLI; LIMONGELLI, 2007).

Há pelo menos cinco isoformas de CK: três isoenzimas no citoplasma (CK-MM, CK-MB e CK-BB) e duas isoenzimas na mitocôndria (sarcomérica e não sarcomérica). A presença dessas isoenzimas tem valor prognóstico, sendo que CK mitocondriais são encontradas nas miopatias mitocondriais, e CK-MM é especificamente encontrada quando ocorrem danos nas estruturas miofibrilares do sarcômero, a exemplo das linhas M e Z (BRANCACCIO; MAFFULLI; LIMONGELLI, 2007). Os estudos encontrados que investigaram a relação estatina e exercício ou os mecanismos pelos quais a estatina induz à miopatia não pormenorizam o tipo de CK que se tem observado elevado no plasma. Sendo assim, seria razoável hipotetizar que, caso as estatinas causem dano muscular secundariamente ao comprometimento do funcionamento mitocondrial, o tipo de CK que se apresenta aumentado seria diferente daquele causado pelo estresse mecânico promovido pelo exercício. Porém tal suposição é meramente especulativa e carece de investigação para confirmação.

A mecânica da ação muscular e os mecanismos de controle, para produção de força, não são os mesmos para as diferentes formas de ação muscular (excêntricas concêntricas e isométricas). Sugere-se que nas ações excêntricas, situações nas quais o músculo é alongado com concomitante geração de tensão, ocorram maior dano muscular, comparada às ações isométricas e concêntricas, e que tal dano é devido ao estresse mecânico e está relacionado principalmente às fibras tipo II (BARROSO; TRICOLI; UGRINOWITSCH, 2005). Contudo, preconiza-se que quando o organismo é submetido à segunda repetição da carga excêntrica de mesma intensidade, a extensão do dano é menor e a repetição sistemática do estresse gera um efeito protetor no músculo (NOSAKA; CLARKSON, 1995).

Confrontando as considerações de estudos citados anteriormente como o de Barroso, Tricoli e Ugrinowitsch (2005), que considera que os efeitos deletérios do exercício excêntrico ocorrem predominantemente nas fibras tipo II, e o estudo de Seachrist et al. (2005), que observou que o dano muscular induzido pela estatina foi exclusivo nos músculos compostos por fibras rápidas, pode-se propor que exercícios com características excêntricas exacerbem o efeito miotóxico induzido pela estatina.

Segundo Amat e colaboradores (2007), embora os meios de comprovação dos danos musculares sejam essencialmente histológicos, na prática clínica, o diagnóstico dessa condição é baseado essencialmente em mensurações de concentrações enzimáticas no plasma. A expressão

clínica do dano muscular não é específica e os marcadores enzimáticos usados para esse fim (CK, lactato desidrogenase, mioglobina) tem mostrado inadequada sensibilidade, reprodutibilidade e especificidade. Esses autores, então, realizaram um estudo para tentar identificar um marcador mais confiável para o diagnóstico de lesões musculares. Eles sugeriram que a proteína α -actina é um marcador mais confiável para constatar dano muscular e que a pesquisa complementar da troponina cardíaca I circulante (TnI) permite discriminar entre as lesões musculares de origem esquelética e cardíaca.

Se de fato a α -actina se mostrar um marcador mais sensível para o dano muscular, talvez essa seja uma estratégia importante na tentativa de se entender melhor a relação entre estatinas e exercício, pois, possivelmente, tal metodologia permitiria identificar se em sujeitos que são submetidos a estas duas terapias, o dano muscular é proveniente do exercício (acreditando que nessa condição a α -actina estaria aumentada) ou da estatina (condição que não se esperaria aumento de α -actina, já que em nenhuma das pesquisas revisadas esta proteína foi relacionada com a estatina).

Por outro lado, é sabido que o exercício, especialmente os que envolvem ações excêntricas, produz microlesões musculares. A recuperação dessas lesões se deve a resposta inflamatória que recruta um verdadeiro arsenal de mediadores químicos, a exemplo das citocinas. Esses mediadores estimulam os nociceptores teciduais levando ao quadro doloroso que, muitas vezes acompanham os períodos pós-exercício (principalmente quando o praticante apresenta um baixo condicionamento físico) (TIDBALL, 2005; LOELL; LUNDBERG, 2011). Se o mecanismo de produção de dano muscular pela estatina envolve o processo de apoptose, que é um dos mecanismos mais citados, e o exercício apenas exacerbam essa tendência, não se esperaria, hipoteticamente, a presença importante de marcadores inflamatórios, pois a apoptose, segundo Pollack et al. (2002) é um processo que não induz a eventos inflamatórios.

Outra observação que também merece destaque é que uma causa comum de rabdomiólise secundária ao exercício é a deficiência na carnitina palmitotransferase, que prejudica a oxidação mitocondrial dos ácidos graxos de cadeia longa (BRANCACCIO; MAFFULLI; LIMONGELLI, 2007). Contudo, não se observou nos estudos que avaliaram a interação do exercício e estatina no dano muscular, se aqueles que apresentaram miopatia induzida pela estatina e praticaram exercício apresentavam deficiência na carnitina palmitotransferase.

Apesar da associação entre exercícios e uso concomitante de estatina, embora ainda rodeada de contradições, aparentemente predisponha a miopatia, os estudos que investigaram tal relação se utilizaram de intervenções transversais em que os sujeitos foram submetidos a protocolos agudos de exercícios, geralmente envolvendo ações excêntricas. Além do questionamento sobre a real interação entre essas duas terapias na produção dos danos musculares, outra questão importante também foi levantada. A prática rotineira de exercícios, a modelo daqueles propostos para pacientes que participam de programas de reabilitação cardíaca que enfatizam primariamente as atividades aeróbias, também podem, em associação com o tratamento por estatina, gerar os mesmos sintomas?

Dybata et al. (2009) relataram o caso de uma paciente que, após angioplastia e uso de sinvastatina (80 mg/dia) foi encaminhada para reabilitação cardíaca. Pouco tempo após o início da rotina de exercícios, a paciente relatou sintomas de miopatia confirmados pelos testes laboratoriais. O quadro clínico regrediu após a interrupção do tratamento e os autores creditaram a etiologia da miopatia às altas doses de estatina.

Observa-se que a literatura é mais pobre quando se trata do efeito de múltiplas sessões de exercício físico para investigar a interação com a estatina (MEADOR; HUEY, 2010).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda não se encontra, na literatura, suporte que sustente ou que refute o uso de estatina conjuntamente com a prática de exercícios físicos. Observou-se, a partir dessa revisão, que a principal estratégia utilizada, com algum grau de evidência, para prescrever a terapia combinada, é a de identificar aqueles pacientes que apresentem risco potencial de desenvolvimento de miopatias.

Embora os mecanismos pelos quais a estatina produza miopatia ainda não sejam claramente compreendidos, percebe-se a necessidade de tentar diferenciar a exacerbação da miopatia induzida pela estatina secundária às intervenções por exercício daquela exacerbação dos danos musculares induzidos pelo exercício potencializados pelo uso das estatinas.

Boa parte dos poucos estudos, em humanos, que objetivaram estudar a relação entre exercícios e estatina utilizou-se de turnos agudos de exercícios com ações excêntricas. Isso pode ter sido um fator de confusão, já que, neste caso, torna-se mais difícil separar os danos produzidos pelo exercício daqueles induzidos pela droga; e de separar o efeito adaptativo protetor de sessões múltiplas. Além disso, são poucos os programas de reabilitação cardíaca que priorizam ações excêntricas na sua rotina de atividade.

Algumas hipóteses levantadas a partir da presente revisão, que poderão ser testadas em estudos futuros são: a) o uso de marcadores de dano muscular mais específico que os marcadores enzimáticos poderiam auxiliar a discriminação entre os danos produzidos pelo exercício daqueles provocados pelas estatinas; b) a diferença na concentração dos marcadores inflamatórios poderia ser outra estratégia para distinguir os danos produzidos pelo exercício daqueles provocados pelas estatinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADES, P. A. **Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease.** N Engl J Med, v.345, n.12, p.892-902, 2001.
- AMAT, A. M.; et al. **Role of α -actin in muscle damage of injured athletes in comparison with traditional markers.** Br J Sports Med, v.41, p.442-446, 2007.
- ASSIS, M. A. **controle e prevenção do colesterol elevado.** Florianópolis: Ed. da UFSC, 2001.
- BAKER, S. K. **Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity.** Muscle Nerve, v.31, p.572-580, 2005.
- BARROSO, R.; TRICOLI, V.; UGRINOWITSCH, C. **Adaptações neurais e morfológicas ao treinamento de força com ações excêntricas.** Rev Bras Ci Mov, v.13, n.2, p.111-122; 2005.
- BAPTISTA, C. A. **Rabdomiólise após exercício físico não intenso.** Rev Bras Med Esport, v.17, n.2, p.142-146, 2011.
- BARTER, P.; GINSBERG, H, N. **Effectiveness of combined statin plus Omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia.** Am J Cardiol, v.102, p.1040-1045, 2008.
- BELARDINELLI, R.; et al. **Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial.** J Am Coll Cardiol, v.37, n.7, p.1891-1900, 2001.
- BLANCO-COLIO, L. M.; et al. **3-Hidroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation.** Atherosclerosis, v.161, p.17-26, 2002.
- BONFIM, M. R.; et al. **Muscle response to the association of statin and physical exercise in rats.** Int J Morphol, v.27, n.4, p.1155-1161, 2009.
- BRANCACCIO, P. B.; MAFFULLI, N.; LIMONGELLI, F. M. **Creatine kinase monitoring in sport medicine.** British Medical Bulletin, v. 81 e 82, p.209-230, 2007.
- CANNON, G. P.; et al. **Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.** N Engl J Med, v.350, p.1495-1504, 2004.
- CARVALHO, D. F.; et al. **Perfil lipídico e estado nutricional de adolescentes.** Rev Bras Epidemiol, v.10, n.4, p.491-498, 2007.
- CASTRO, L. C. V; FRANCESCHINI, S. E. P.; PELÚZIO, M. C. G. **Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos.** Revista Nutrição. V. 17. Nº 3. Campinas. 2004.
- DE PINIEUX, G.; et al. **Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ration.** Br J Clin Pharmacol, v.42, p.333-337, 1996.
- DIRKS, A. J.; JONES, K. M. **Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy.** Am J Physiol Cell Physiol, v.291, p.C1208-C1212, 2006.
- DYBATA, A.; et al. **Myopathy in the course of hypolipemic therapy in patient undergoing early cardiac rehabilitation after the percutaneous coronary intervention - a case report.** Pol Merkur Lekarski, v.27, n.159, p.226-228, 2009.

FAGHERAZZ, S.; DIAS, R. L.; BORTOLON, F. **Impacto do exercício físico isolado e combinado com dieta sobre os níveis séricos de HDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos.** Rev Bras Med Esporte, v.14, n.4, p.381-386, 2008.

FERNÁNDEZ CALVO, M.; FERNÁNDEZ CALVO, O. CHARLÍN PATO, G. **Tratamiento de las dislipemias em atención primaria.** FAP, v.4, n.3, p.85-89, 2006. Disponível em: <http://www.sefap.org/revista/pdf/4.3.6.pdf>

FLETCHER, B. J.; et al. **Exercise testing and training in physically disabled men with clinical evidence of coronary artery disease.** Am J Cardiol, v.73, n.2, p.170-174, 1994.

FLINT, O. P.; et al. **HMG-CoA-reductase inhibitor induced myotoxicity: Pravastatin and Lovastatin inhibit the geranylgeranylation of low-molecular-weight proteins in neonatal rat muscle cell culture.** Toxicology and Applied Pharmacology, v.145, p.99-110, 1997.

FONSECA, F. A. H.; IZAR, M. C. O.; BRANDÃO, S. A. B.; MONTEIRO, C. M. C. **Farmacocinética das vastatinas.** Revista Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2005.

FREITAS, C. F.; MACHADO. J. B. F. N.; MOREIRA, D. S. M.; TEIXEIRA, F. W. K.; MACHADO, M. **Ação moduladora da crioterapia na concentração sérica de CK em jovens atletas de futebol**
Modulatory action of cryotherapy in serum CK concentration in young soccer players*
Universidade Estácio de Sá. Campos – RJ. 2003.

FROMIGUÉ, O.; et al. **RhoA GTPase inactivation by statins induces osteosarcoma cell apoptosis by inhibiting p42/p44-MAPKs/Bcl-2 signaling independently of BMP-2 and cell differentiation.** Cell Death Diff, v.13, p.1845-1856, 2006.

GAMA, M. P. R.; et al. **Rabdomiólise devido ao uso de estaina em altas doses: relato de caso.** Arq Bras Endocrinol Metab, v.49, n.4, p.604-609, 2005.

GIANNINI, S. D. **Aterosclerose e dislipidemias.** São Paulo: BG Cultural, 1998. 158 p.

GOLDBERG, A. C. **Combination therapy of dyslipidemia.** Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine, v.9, p.249-258, 2007.

GONÇALVES, M. C. R.; et al. **Modesto efeito hipolipemiante do extrato seco de Berinjela (*Solanum melongena* L.) em mulheres com dislipidemias, sob controle nutricional.** Rev Bras Farmacogn, v.16 (supl), p.656-663, 2006.

GUIMARÃES, J. I.; et al. **Diretriz de reabilitação cardíaca.** Arq Bras Cardiol, v.84, n.5, p.431-440, 2005.

GUIMARÃES, J. I.; et al. **Diretriz de reabilitação cardiopulmonar e metabólica: aspectos práticos e responsabilidades.** Arq Bras Cardiol, v.86, n.1, p.74-82, 2006.

HARPER, C. R.; JACOBSON, T. A. **The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis.** Curr Opin Lipidol, v.18, p.401-408, 2007.

HASKELL, W. L.; et al. **Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association.** Med Sci Sports Exerc, v.39, n.8, p.1423-1434, 2007.

HOOD, D. A.; SALEEM, A. **Exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle.** Nutr Metab Cardiovasc Dis, v.17, p.332-337, 2007.

JOHNSON, T. E.; et al. **Statins induce apoptosis in rat and human myotube cultures by inhibiting protein geranylgeranylation but not ubiquinone.** Toxicol Appl Pharmacol, v.200, p.237-250, 2004.

- KASHANI, A.; et al. **Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials.** *Circulation*, v.114, p.2788-2797, 2006.
- KAUFMANN, P.; et al. **Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria.** *Cell Mol Life Sci*, v.63, p.2415-2425, 2006.
- KOBAYASHI, ET AL. **Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect:A comparison of all statins.** *Life Sciences*, v.82, n.17-18, p.969-975, 2008.
- LENZ, T. L.; LENZ, N. J.; FAULKNER, M. A. **Potencial interactions between exercise and drug therapy.** *Sports Med*, v.34, n.5, p.293-306, 2004.
- LOELL, I.; LUNDBERG, I. E. **Can muscle regeneration fail in chronic inflammation: a weakness in inflammatory myopathies?** *J Intern Med*, v.269, p.243-257, 2011.
- MAGGINI, M.; et al. **The cerivastatin withdrawal crisis: a “post-mortem” analysis.** *Health Policy*, v.69, p.151-157, 2004.
- MARCHIONNI, N.; et al. **Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, controlled trial.** *Circulation*, v.107, n.17, p.2201-2206, 2003.
- MASCITELLI, L.; PEZZETTA, F. **Physical activity in statin-treated patients.** *Internacional Journal of Cardiology*, v.134, n.1, p.136-137, 2009.
- McGILLICUDDY, F. C.; et al. **Inflammation impairs reverse cholesterol transport *in vivo*.** *Circulation*, v.119, p.1135-1145, 2009.
- MCKENNEY, J. M.; et al. **National Lipid Association statin safety assessment task force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association statin safety assessment task force.** *Am J Cardiol*, v.97, n.8A (suplemento), p.89C-94C, 2006.
- MEADOR, B. M.; HUEY, K. A. **Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise.** *Muscle Nerve*, v.42, p.469-479, 2010.
- METRIKAT, J.; et al. **Physical fitness is associated with lower inflammation, even in individuals with high cholesterol – an alternative to statin therapy.** *CVD Prevention and Control*, v.4, p.149-156, 2009.
- NOSAKA, K.; CLARKSON, P. M. **Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise.** *Med Sci Sports Exerc*, v.27, p.1263-1269, 1995.
- OWCZAREK, J.; JASIŃSKA, M.; ORSZULAK-MICHALAK, D. **Drug-induced myopathies. an overview of the possible mechanisms.** *Farmacological Reports*, v.57, p.23-34, 2005.
- PADULLA, S. A. T.; et al. **Effects of statin and aerobic physical exercise association in the cardiomyocytes of the rat – morphometric study.** *Int J Morphol*, v.27, n.1, p.83-88, 2009.
- PASTERNAK, R. C.; et al. **American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins.** *J Am Coll Cardiol*, v.40, n.3, p.567-572, 2002.
- PHILLIPS, P. S.; et al. **Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels.** *Ann Intern Med*, v.137, p.581-585, 2002.
- POLLACK, M.; et al. **The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart.** *Ann NY Acad Sci*, v.959, p.93-107, 2002.
- RALLIDIS, L. S.; et al. **Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy.** *Int J Cardiol*, 2011. Doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.048.

REUST, C. S.; CURRY, S. C.; GUIDRY, J. R. **Lovastatin use and muscle damage in healthy volunteers undergoing eccentric muscle exercise.** West J Med, v.154, p.198-200, 1991.

RICARDO, D. R.; ARAÚJO, C. G. S. **Reabilitação cardíaca com ênfase no exercício: uma revisão sistemática.** Rev Bras Med Esporte, v.12, n.5, p.279-285, 2006.

RIDKER, P. M.; et al. **Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.** N Engl J Med, v.359, p.2195-2207, 2008.

ROSS, R. **Mechanisms of disease: atherosclerosis - an inflammatory disease.** N Engl J Med, v.340, n.2, p.115-126, 1999.

SANTOS, L. N.; SILVA, F. V. **Reações adversas às estatinas: mecanismo de ação e evidências clínicas.** R Ci Med Biol, v.9, n.1, p.79-86, 2010.

SEACHRIST, J. L.; et al. **Roles of exercise and pharmacokinetics in cerivastatin-induced skeletal muscle toxicity.** Toxicol Sci, v.88, p.551-561, 2005.

SEWRIGHT, K. A.; CLARKSON, P. M.; THOMPSON, P. D. **Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology.** Curr Atheroscler Rep, v.9, p.389-396, 2007.

SIDDIQI, S. A.; THOMPSON, P. D. **How do you treat patients with myalgia who take statins?** Curr Atheroscler Rep, v.11, p.9-14, 2009.

SINZINGER, H.; WOLFRAM, R.; PESKAR, B. A. **Muscular side effects of statins.** J Cardiovasc Pharmacol, v.40, p.163-171, 2002.

SMILEY, W. H.; KHAN, B. V.; SPERLING, L. S. **Management of the statin – intolerant patient.** Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine, v.11, p.263-271, 2011.

SMIT, J. W. A.; et al. **Increased human myoglobin and creatine kinase serum levels after standardized exercise during simvastatin treatment.** Eur J Clin Invest, v.20, n.2 part 2, p.A31, 1990. Doi: 10.1111/j.1365-2362.1990.tb02273.x.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **IV Diretrizes brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose.** Arq Bras Cardiol, v.88, n.1, p.2-19, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Farmacocinética das estatinas.** Arquivo Brasileiro de Cardiologia. V 85. Sup. 5. São Paulo. 2005.

SOUZA, E. C. M. S.; et al. **Reabilitação cardiovascular – custo benefício.** Rev Bras Med Esporte, v.6, n.4, p.145-154, 2000.

STEINER, R.; et al. **Eccentric endurance training in subjects with coronary artery disease.** Eur J Appl Physiol, v.91, p.572–578, 2004.

THAVENDIRANATHAN, P.; et al. **Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Arch Intern Med, v.166, p.2307-2313, 2006.

THOMPSON, P. D.; CLARKSON, P.; KARAS, R. H. **Statin-associated myopathy.** JAMA, v.289, p.1681-1690, 2003.

THOMPSON, P. D.; et al. **Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury.** Metab Clin Exp, v.46, p.1206-1210, 1997.

TIDBALL, J. G. **Inflammatory processes in muscle injury and repair.** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, v.288, p.R345-R353, 2005.

TOMLINSON, S. S.; MANGIONE, K. K. **Potencial adverse effects of statins.** Phys Ther, v.85, p.459-465, 2005.

TURHAN, H.; YETKIN, E. **Is it necessary to add fibrate to statin therapy in the management of dyslipidemia of metabolic syndrome?** Internacional Journal of Cardiology, v.110, p.276-277, 2006.

UCAR, M.; MJORNDAL, T.; DAHLQVIST, R. **HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity.** Drug Safety, v.22, p.441-457, 2000.

WESTWOOD, F. R.; et al. **Statin-induced muscle necrosis in the rat: distribution, development, and fibre selectivity.** Toxicol Pathol, v.33, p.246-257, 2005.

WIERZBICKI A. S., POSTON R., FERRO A. **The lipid and non-lipid effects of statins.** Pharmacology & Therapeutics. V.99, n.1, p. 95-112, 2003.

YU, C. M.; et al. **Long-term changes in exercise capacity, quality of life, body anthropometry, and lipid profiles after a cardiac rehabilitation program in obese patients with coronary heart disease.** Am J Cardiol, v.91, n.3, p.321-325, 2003.